

DIE ORTHOTOPE
LEBERTRANSPLANTATION
BEI DER RATTE
Untersuchungen zur Toleranz allogener
Lebertransplantate

Thomas Christian Schmid

*Diss. München
1984*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554004_0022

Aus der Kinderchirurgischen Klinik
(Direktor: Prof. Dr. W. Ch. Hecker)

der Universitätskinderklinik

München

im Dr. v. Hauner'schen Kinderspital

DIE ORTHOTOPE LEBERTRANSPLANTATION BEI DER RATTE

Untersuchungen zur Toleranz allogener
Lebertransplantate

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Thomas Christian Schmid

aus

München

Jahr: 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter	Priv.-Doz. Dr. F. A. Zimmermann
Mitberichterstatter	Prof. Dr. W. Ch. Hecker
Dekan	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. April 1984

1	Einleitung	1
2	Die Bedeutung der Dankbarkeit	2
3	Die Rolle der Mutter	3
4	Die Entwicklung der Dankbarkeit	4
5	Die Wirkung der Dankbarkeit	5
6	Die Förderung der Dankbarkeit	6
7	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Gesundheit	7
8	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Beziehungen	8
9	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Karriere	9
10	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Umwelt	10
11	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Gesellschaft	11
12	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Welt	12
13	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Zukunft	13
14	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Menschheit	14
15	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Erde	15
16	Die Bedeutung der Dankbarkeit für das Leben	16
17	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Liebe	17
18	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Freundschaft	18
19	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Familie	19
20	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Gemeinschaft	20
21	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Nation	21
22	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Welt	22
23	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Zukunft	23
24	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Menschheit	24
25	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Erde	25
26	Die Bedeutung der Dankbarkeit für das Leben	26
27	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Liebe	27
28	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Freundschaft	28
29	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Familie	29
30	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Gemeinschaft	30
31	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Nation	31
32	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Welt	32
33	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Zukunft	33
34	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Menschheit	34
35	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Erde	35
36	Die Bedeutung der Dankbarkeit für das Leben	36
37	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Liebe	37
38	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Freundschaft	38
39	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Familie	39
40	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Gemeinschaft	40
41	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Nation	41
42	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Welt	42
43	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Zukunft	43
44	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Menschheit	44
45	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Erde	45
46	Die Bedeutung der Dankbarkeit für das Leben	46
47	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Liebe	47
48	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Freundschaft	48
49	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Familie	49
50	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Gemeinschaft	50
51	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Nation	51
52	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Welt	52
53	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Zukunft	53
54	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Menschheit	54
55	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Erde	55
56	Die Bedeutung der Dankbarkeit für das Leben	56
57	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Liebe	57
58	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Freundschaft	58
59	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Familie	59
60	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Gemeinschaft	60
61	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Nation	61
62	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Welt	62
63	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Zukunft	63
64	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Menschheit	64
65	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Erde	65
66	Die Bedeutung der Dankbarkeit für das Leben	66
67	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Liebe	67
68	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Freundschaft	68
69	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Familie	69
70	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Gemeinschaft	70
71	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Nation	71
72	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Welt	72
73	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Zukunft	73
74	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Menschheit	74
75	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Erde	75
76	Die Bedeutung der Dankbarkeit für das Leben	76
77	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Liebe	77
78	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Freundschaft	78
79	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Familie	79
80	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Gemeinschaft	80
81	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Nation	81
82	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Welt	82
83	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Zukunft	83
84	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Menschheit	84
85	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Erde	85
86	Die Bedeutung der Dankbarkeit für das Leben	86
87	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Liebe	87
88	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Freundschaft	88
89	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Familie	89
90	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Gemeinschaft	90
91	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Nation	91
92	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Welt	92
93	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Zukunft	93
94	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Menschheit	94
95	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Erde	95
96	Die Bedeutung der Dankbarkeit für das Leben	96
97	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Liebe	97
98	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Freundschaft	98
99	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Familie	99
100	Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Gemeinschaft	100

Meiner Mutter in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einführung	1
1 <u>Theoretische Grundlagen</u>	3
1.1 Die Lebertransplantation als Behandlung	3
1.1.1 Geschichte	3
1.1.2 Indikation	5
1.1.3 Ergebnisse	8
1.1.4 Heutiger Stand	11
1.2 Ciclosporin	12
1.2.1 Tierexperimentelle Ergebnisse	13
1.2.2 Wirkungsmechanismus	14
1.2.3 Nebenwirkungen	17
1.2.4 Pharmakokinetik	18
1.3 Experimentelle Problemstellungen	21
1.3.1 Konservierung	23
1.3.2 Immunsuppression	25
1.3.3 Immunantwort	26
1.4 Der MHC der Ratte	30
1.4.1 Geschichte der Erforschung	31
1.4.2 Klassifizierung des MHC der Ratte	32
1.4.3 Eigenschaften ausgewählter Haplotypen	35
1.4.4 Zonen des MHC	36
1.4.5 Ähnlichkeiten des RT1- und HLA-Systems	40
1.5 Die Abstoßung	41
1.5.1 Histopathologische Veränderungen	42
1.5.1.1 Cholestase	45
1.5.2 Klinik und Einteilung nach Verlauf und pathologisch-anatomischem Bild	48

	Seite
1.5.2.1 Die akute Abstoßung	48
1.5.2.2 Chronische Abstoßung	50
1.5.2.3 Hyperakute Abstoßung	51
1.5.3 Transplantationen bei ABO- und HLA-Inkompatibilität und positivem Cross-match	53
1.5.4 Die Schwierigkeit exakter Diagnosedstellung einer Abstoßungsreaktion	55
 2 <u>Material und Methoden</u>	 58
2.1 Verwendete Stämme	58
2.2 Eigene Versuche	60
2.3 Technik der orthotopen Lebertransplantation bei der Ratte	64
2.3.1 Anästhesie und Operationsvorbereitung	65
2.3.2 Spenderoperation	66
2.3.3 Empfängeroperation	70
2.3.4 Problematik bei der Reanastomosierung der Arteria hepatica	75
2.4 Technik der Probeentnahme und Blutabnahme	78
2.5 Technik der Feinnadel-Aspirationsbiopsie	81
 3 <u>Ergebnisse</u>	 82
3.1 Spezielle operationstechnische Erfahrungen	82
3.1.1 Explantation	83
3.1.2 Empfängeroperation	88
3.2 Vergleich einer isogenen und einer allogenen Kombination	94
3.2.1 Überlebenszeiten, Gewicht und Serumwerte	94
3.2.2 Histologische Befunde und postmortale Untersuchung	100
3.2.3 Cytologie	104
3.2.4 Diskussion	106

	Seite
3.3 Die allogene Kombination DA $\rightarrow$ BN unter Behandlung mit Ciclosporin	108
3.3.1 Gewichtsverlauf und Serumwerte	109
3.3.2 Morphologie und Histologie	112
3.3.3 Feinnadel-Aspirations-Cytologie	114
3.3.4 Diskussion	115
3.4 Toleranzverhalten der Kombinationen mit F ₁ -Tochtergenerationen	116
3.4.1 Kombination F ₁ (DA x BN) $\longrightarrow$ BN	117
3.4.2 Kombination DA $\rightarrow$ F ₁ (DA x BN)	121
3.4.3 Kombination F ₁ (DA x BN) $\rightarrow$ DA	123
3.4.4 Kombination BN $\rightarrow$ F ₁ (DA x BN)	126
3.4.5 Diskussion	129
Zusammenfassung	
Anhang, Literaturverzeichnis, Lebenslauf, Dankvermerk	132

Einführung

Nach zwei Jahrzehnten Erfahrung mit der klinischen orthotopen Lebertransplantation stellt dieser Eingriff für einzelne Patienten den letzten Therapieversuch dar. Die Einjahresüberlebensrate liegt derzeit bei über 50 Prozent. Es scheint, daß anders als bei Herz- oder Nierentransplantaten die Leber in geringerem Maße irreversiblen Abstoßungsreaktionen unterliegt. Dies mag in der Größe und Regenerationsfähigkeit des Organs oder sogar in einer immunologischen " Begünstigung " der Leber begründet sein.

Die für das Regime der Immunsuppression so wichtige Diagnose einer Abstoßung ist extrem schwierig und nur per Ausschluß anderer Funktionsstörungen zu stellen. Die Ratte ist für transplantations-immunologische Untersuchungen das geeignetste Versuchstier. Mit Hilfe mikrochirurgischer Methoden sind sämtliche Abdominal- und Thorakalorgane transplantierbar geworden. In eigenen Transplantationsexperimenten wurden drei Versuchsserien durchgeführt:

1. Verlaufsbeobachtungen histologischer und cytologischer Veränderungen in einer isogenen und einer stark allogenen Transplantationskombination.
2. Eine Verlaufsdokumentation histologischer und cytologischer Veränderungen transplanteder Lebern einer stark allogenen Kombination unter Cyclosporin-Therapie.



3. Das Toleranzverhalten vierer verschiedener Kombinationen zwischen heterozygoten Tieren der F_1 -Tochtergeneration und homozygoten Tieren der jeweiligen Elternstämme.

Ziel dieser Experimente war es, weitere Einblicke in das Toleranzverhalten allogener Lebertransplantate zu gewinnen.

1 Theoretische Grundlagen

1.1 Lebertransplantation als Behandlung

Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden mehr als 450 klinische orthotopische Lebertransplantationen durchgeführt. Bei einer noch sehr späten Indikationsstellung konnte die Einjahresüberlebensrate in STARZL's letzter Serie über 50 Prozent ansteigen. In vier Zentren befaßt man sich mit der klinischen Lebertransplantation schwerpunktmäßig: Th. STARZL in Pittsburgh, U.S.A., R.Y. CALNE in Cambridge, U.K., R. PICHLMAYR in Hannover, BRD und R. KROM in Groningen. Der folgende Überblick sei als Einführung in Geschichte, Indikation, erste Ergebnisse und heutigen Stand der Lebertransplantation gedacht.

1.1.1 Geschichte

Gegen Anfang unseres Jahrhunderts wurden die ersten Organtransplantationen durchgeführt; klinisch wurden in dieser ersten Zeit nur heterologe Nierentransplantationen unternommen. Die erste homologe Transplantation einer Niere erfolgte 1936 von VORONOV. Eine Wende zeichnete sich mit der Einführung der Ganzkörperbestrahlung als immunsuppressive Maßnahme ab, und den entscheidenden Fortschritt brachte dann die Entwicklung immunsuppressiver Medikamente. von HITCHIN und ELION 1959

wurde 6-Mercaptopurin und dessen Imidazol-Derivat Azathioprin entwickelt. CALNE (1960) konnte mit diesen Medikamenten nieren-transplantierte Hunde erfolgreich behandeln. Glucokorticoide ergänzten die Kombination, die bis heute noch gültig ist.

Cyclosporin A wurde 1978 von CALNE in die Therapie eingeführt und verspricht nach ersten Erfahrungen ein potentes Immunsuppressivum zu sein.

1963 pflanzte STARZL einem dreijährigen Kind orthotop die Leber eines gleichaltrigen Spenders ein. 1964 wurde über die erste heterotopie Lebertransplantation von ABSOLON et al berichtet. 1968 begann CALNE das orthotopie Lebertransplantationsprogramm in Cambridge. Die längste Überlebenszeit eines Patienten mit einer neuen Leber liegt bei über 12 Jahren. Es wird über eine gute Lebensqualität einzelner langzeitüberlebender Patienten berichtet. Es gibt Patienten, die vollständig rehabilitiert werden konnten (Mac DOUGALL et al, 1980). Patientinnen haben nach Lebertransplantationen gesunde Kinder zur Welt gebracht (STARZL et al, 1979). Die Möglichkeit der Lebertransplantation als Therapieversuch wird zunehmend akzeptiert, zumindest bei einzelnen Erkrankten (PICHLMAYR, 1980). Die amerikanische Gesundheitsbehörde hat die Lebertransplantation im Jahr 1983 als Behandlungsmethode anerkannt.

1.1.2 Indikationen

Die Indikation zur orthotopen Lebertransplantation hat einen Wandel durchgemacht. Zunächst standen die Malignome der Leber als wichtigste Indikation im Vordergrund. In den letzten Serien haben dagegen parenchymatöse Erkrankungen der Leber den Vorrang.

Malignome:

Wenn ersichtlich ist, daß eine vollständige Tumorentfernung durch die Resektion befallener Leberlappen unmöglich ist, kann eine Transplantation erwogen werden. Eine Metastasierung muß ausgeschlossen sein. Trotz guten Kurzzeitergebnissen bei Patienten mit hepatozellulärem Carcinom wurde das Auftreten von Metastasen beobachtet (Mac DOUGALL et al, 1980). Möglicherweise spielt die immunsuppressive Behandlung der Patienten beim raschen Auftreten von Metastasen eine Rolle. Die Indikation für Patienten mit primärem Leberzellcarcinom wurde auf solche beschränkt, die α -Fetoprotein negativ sind, da bei ihnen ein besonders langsames Tumorwachstum ohne frühe Metastasierung zu erwarten ist (MELIA et al, 1979). Besonders bei extra- und intrahepatischen Gallengangscarcinomen kommt es zu einem frühen Tumorrezidiv, so daß die Indikationen bei Gallengangscarcinomen heute sehr eng gestellt werden.

Nicht maligne Erkrankungen:

Leberzirrhose:

Hier wurden besonders für die alkoholische Zirrhose große Hoffnungen auf eine Heilung durch die Transplantation gehegt. Da jedoch durch fortwährenden Alkoholabusus auch andere Organsysteme beträchtlich geschädigt sind, ist hier die Transplantation nur bedingt indiziert. Transplantationen bei primär biliärer Zirrhose erbrachten die besten Ergebnisse. Allerdings kann ein ähnliches Krankheitsbild in der transplantierten Leber erneut auftreten. Die Pathogenese ist noch nicht geklärt. Möglicherweise spielen Autoimmun-Mechanismen in Verbindung mit Abstoßungsreaktion eine Rolle (CALNE, 1983). Der Indikationszeitpunkt für eine Transplantation ist bei Zirrhose schwer festzusetzen, da durch die große Regenerations- und Kompensationsfähigkeit die Prognose einer progredienten Leberinsuffizienz schwer zu stellen ist. Nach CALNE (1980) erscheint der Zeitpunkt, an dem der Patient auf eine ständige Hospitalisierung angewiesen ist, am günstigsten. Patienten im Leberkoma, mit gastrointestinalen Blutungen oder anderen Zeichen dekompensierter Leberinsuffizienz müssen als Kandidaten für eine Lebertransplantation abgelehnt werden (Mac DOUGALL and WILLIAMS, 1979).

Chronisch aktive Hepatitis mit positivem HB₂ - Antigen:

Bei bisher unterschiedlichen Erfahrungen wurden in einigen Fällen Patienten nach Transplantation HB_s - Antigen - frei (HOUSSIN, 1980).

BUDD-CHIARI-Syndrom

Hat die portale Hypertension noch nicht zu wiederholten Blutungen geführt, wird das BUDD-CHIARI-Syndrom übereinstimmend als sinnvolle Indikation angesehen. Allerdings wurden erneute Thrombosierungen der Lebergefäße beobachtet (CALNE, 1983).

Indikationen im Kindesalter

Bei den kindlichen Indikationen zur Lebertransplantation stehen vor allem die Gallengangsatresie und Leberzirrhosen aufgrund angeborener Stoffwechseldefekte im Vordergrund. Auch im kindlichen Alter stellt die chronisch aggressive Hepatitis eine Indikation dar. Bei allen Stoffwechselkrankheiten war nach Transplantation der Defekt korrigiert. Es wurden Lebertransplantationen vorgenommen bei Kindern mit α_1 -Antitrypsin Defizienz, (PUTNAM et al, 1977), bei M. WILSON (DU BOIS et al, 1971),

der Tyrosinämie (FISCH et al, 1978), der Glykogenose vom Typ IV und in einem Fall von NIEMANN-PICK (Typ A) Erkrankung (DALOZE et al, 1977). Seit der Einführung von CyA in die immunsuppressive Therapie wurden die Indikationen zur Organtransplantation unproblematischer, da die Beeinträchtigung des Körperwachstums weitgehend ausgeschlossen ist.

1.1.3 Ergebnisse

Die bisher größte Anzahl orthotoper Lebertransplantationen in den vier führenden Zentren der Welt wurde von STARZL (1981) durchgeführt. Seine Serie kann unterteilt werden in einen ersten Teil vor der Einführung des Cyclosporin und einen zweiten Teil mit Cyclosporin (und niedrig dosiertem Prednisolon) als immunsuppressiver Therapie. Von 170 Fällen der ersten Serie überlebten 55 Patienten länger als ein Jahr. 33 Patienten sind am Leben zwischen zweieinhalb und zwölfteinhalb Jahren nach der Transplantation, davon 20 Patienten länger als fünf Jahre und vier Patienten länger als 10 Jahre. Die Hauptursache der hohen Mortalität lag anfangs noch in operationstechnischen Schwierigkeiten, wie Thrombose der das Transplantat versorgenden Gefäße, der Implantation durch warme Ischämie vorgeschädigter Organe, intraoperativer Blutungen, intraoperativer cerebraler Luftembolien und vor allem Komplikationen, die von der Rekonstruktion des Gallengangs her-

rührten, wie aufsteigende Cholangitiden, Fisteln oder Verschlüsse (biliary sludge syndrom). Akute Abstoßung war nur in ca. 20 % der Fälle die primäre Todesursache. Wahrscheinlich spielte bei vielen der frühen Todesfälle die hohe Steroid-Dosierung eine bedeutende Rolle, die zur Verhinderung der Abstoßung gegeben wurde.

Chronische Abstoßung war die häufigste Todesursache bei Todesfällen ein Jahr nach der Transplantation, gefolgt von Gallengangsobstruktion und dem Wiederauftreten von Malignomen. Bessere Ergebnisse gegen Ende dieser Periode sind auf Verbesserung und Standardisierung der Gallengangsrekonstruktion, die Einführung mikrochirurgischer Techniken für die Gefäßanastomosen und die Gallengangsrekonstruktion, besonders bei kindlichen Empfängern, und die Entwicklung neuer Methoden zur Perfusion und Konservierung, die eine sichere Lagerung der Explantate bis zu zehn Stunden möglich macht, zurückzuführen.

Die im Zeitraum 1980 - 1982 mit Cyclosporin behandelten über 100 Patienten haben eine um das Doppelte erhöhte Überlebensrate verglichen mit der ersten Serie, sie liegt bei ca. 75 Prozent im ersten Jahr nach der Transplantation. Frühe Todesfälle kommen weiterhin vor, aber es gibt keinen Unterschied der Ergebnisse mehr zwischen Kindern und Erwachsenen.

IN Cambridge wurden von 1968 an über 125 orthotopen Lebertransplantationen unter der Leitung von Prof. CALNE durchgeführt. Von diesen bis 1982 durchgeführten 125 Transplantationen sind

noch 24 Empfänger am Leben, sechs davon über fünf Jahre, einer über sechs Jahre; im Gegensatz zu STARZL, der zur Gallengangsrekonstruktion die Choledocho-Choledochostomie bevorzugt, favorisierte CALNE die von ihm entwickelte Technik der Choledocho-Cholecysto-Choledochostomie (CALNE, 1976). Voraussetzung zur Benützung der Gallenblase als Konduit zwischen Spender- und Empfängergallengang ist allerdings deren ungestörte Durchblutung. Die Komplikationsrate konnte mit dieser noch durch eine T-Drainage gesicherten Anastomosierung deutlich verringert werden (Mac DOUGALL et al, 1980). Zur Immunsuppression wird als Dauerbehandlung eine Monotherapie (CALNE, 1979) mit Cyclosporin bevorzugt.

Zwischen 1975 und 1982 wurden in Hannover (Leitung Prof. PICHLMAYR) 68 orthotope Lebertransplantationen durchgeführt; davon sind 20 Empfänger am Leben, die längste Überlebenszeit eines Patienten beträgt über sechs Jahre. Durch Bestimmung der Leberdurchblutung prae- und postoperativ mittels einer Technetium-99-Millimikrosphäre Clearance-Methode und einer sequentiellen Hepatosplenozintigraphie können zwei deutlich verschiedene Formen von Abstoßungskrisen beobachtet werden, jeweils abhängig von der Grunderkrankung. Lebertransplantate bei Zirrhotikern zeigen eine deutlich schlechtere Durchblutung bei niedrigem portalvenösem Anteil, erklärt durch praeoperativ existente portosystemische Collateralen. Der resultierende ischämische Schaden läßt eine histologisch in allen Fällen nachweisbare

Abstoßung klinisch gravierender erscheinen als bei Tumorpazienten (BRÖLSCH et al, 1981).

Die meisten Patienten erhielten Azathioprin und Corticosteroide; neuerdings kommt auch Cyclosporin zur Anwendung (PICHLMAYR et al, 1983). Auch hier sinkt die Inzidenz akuter Abstoßungskrisen von 66 Prozent unter konventioneller Immunsuppression auf 25 Prozent bei Fällen, die postoperativ mit Cyclosporin und Prednison behandelt werden.

In Groningen wurde zwischen 1979 und 1982 bei 18 Patienten die Leber orthotop transplantiert (KROM, 1983). Davon sind 13 Patienten am Leben, fünf länger als ein Jahr, drei mehr als zwei Jahre. Diese excellenten Ergebnisse wurden unter konventioneller Immunsuppression mit Azathioprin und Corticosteroiden und einer Choledocho-Choledochostomie Gallengangsrekonstruktion erreicht. Um einer postoperativen gramnegativen Sepsis vorzubeugen, wird bei Patienten dieser holländischen Gruppe perioperativ eine selektive Darm-Dekontamination mit Polymixin B und Amphothericin B vorgenommen.

1.1.4 Heutiger Stand

Der orthotope Leberersatz ist gegenüber der heterotopen auxiliären Transplantation die Methode der Wahl. Mit der Beherrschung operationstechnischer Schwierigkeiten tritt mehr die

Frage nach dem eindeutigen Erkennen früher Zeichen der Abstoßung und damit einem sinnvollen und feinst dosierten Einsatz von Immunsuppressiva in den Vordergrund. Bisher ist die Diagnose der Abstoßung immer noch eine Ausschlußdiagnose anderer Störungen der Leberfunktion (PICHLMAYR et al, 1983). Die Verbesserung der Resultate ist auf Fortschritte der chirurgischen Technik, vor allem der Gallengangsrekonstruktion, einer besseren Diagnose der postoperativen hepatischen Dysfunktion und Änderungen in der Immunsuppression zurückzuführen. Viele der frühen Todesfälle sind Fehlern in Technik oder Therapieführung anzulasten. STARZL konstatierte 1979, daß ohne eine Wandlung in der immunsuppressiven Medikation die Lebertransplantation nicht in einen Bereich akzeptablen Risikos zu bringen wäre. Es scheint, daß mit der Einführung von Cyclosporin in die Klinik die Erfolge von Lebertransplantationen größer werden (CALNE et al, 1981; STARZL et al, 1981; PICHLMAYR et al, 1983).

1.2 Ciclosporin

BOREL beschrieb 1976 die immunsuppressiven Eigenschaften eines Polypeptids, eines Metaboliten des Bodenpilzes *Tolypochadium inflatum* Gam, der wegen seiner schwach-fungostatistischen Wirkung auf andere Pilze untersucht worden war. Es konnten eine Reihe Cyclosporine als Metaboliten dieses Pilzes isoliert werden, von denen Cyclosporin A, C und G starke immunologische Aktivität aufwiesen. Cyclosporin A, das jetzt Ciclosporin benannt wird,

ist ein zyklisches Peptid (Molekulargewicht 1202) aus elf Aminosäuren. Eine bislang unbekannte Aminosäure (C9-ene) ist Bestandteil des Moleküls. Ciclosporin ist löslich in Öl und Alkohol, nicht aber in Wasser. Dies führte zu Problemen in der Verabreichung des Medikamentes, es steht jedoch neuerdings eine Emulsion zur intravenösen Anwendung zur Verfügung. Die Zahl der Publikationen über Ciclosporin nimmt jedes Jahr sprunghaft zu und liegt insgesamt zur Zeit bei etwa 3000.

1.2.1 Tierexperimentelle Ergebnisse

Ciclosporin unterdrückt sowohl in vitro als auch in vivo Immunreaktionen: Hauttransplantate bei Mäusen überlebten verlängert und die Abstoßung heterotoper Herztransplantate in Ratten wurde durch Ciclosporin verzögert (KOSTAKIS et al, 1977).

Diese erste Beobachtung an allogenen Transplantaten führte zu Studien mit einer Vielzahl von Organtransplantationen in verschiedenen Tierspezies unter Behandlung mit Ciclosporin. So konnte mit Ciclosporin eine Abstoßung unterdrückt werden bei der Ratte nach Transplantation von Niere, Herz, Pankreas, Leber, Haut, Knochen und Knochenmark; beim Hund nach Transplantation von Niere, Pankreas, Haut, Knochenmark, Darm und Lunge; beim Schwein nach Herztransplantation; beim Kaninchen nach

Transplantation von Haut, Cornea, Niere und Knochenmark; beim Affen nach Transplantation von Niere, Herz und Herz-Lunge; schließlich beim Menschen nach Transplantation von Nieren, Leber, Pankreas, Knochenmark, Herz und Herz-Lunge (Übersicht bei WHITE, 1983).

Keine Wirkung bei der Unterdrückung der Abstoßung zeigte Ciclosporin bisher bei der Transplantation Langerhans'scher Inselzellen und in Knochenmarkstransplantationen DLA-identischer Hunde.

Bei Nagetieren kann mit Ciclosporin möglicherweise ein Zustand spenderspezifischer Toleranz erreicht werden. So genügt bei Leberallotransplantaten bei der Ratte eine einmonatige Behandlung mit Ciclosporin, um eine unbegrenzte Organtoleranz zu erzielen (ZIMMERMANN et al, 1979). Dies gilt ebenso für Nierentransplantate bei Kaninchen (GREEN and ALLISON, 1978).

1.2.2 Wirkungsmechanismus

Zur Immunantwort ist eine Kooperation zwischen B-Zellen und T-Zellen unter der Mithilfe von Helfer- und Suppressorzellen notwendig. Die Möglichkeit, daß Ciclosporin in den komplexen Ablauf des Immunsystems über die Beeinflussung der T-Lymphozytenproliferation eingreift, wurde bereits bei der Einführung

der Substanz angedeutet (BOREL et al, 1976). Die Testsysteme für die zelluläre Immunität umschlossen die Tuberkulin-Hypersensitivität von Meerschweinchen, allergische Enzephalomyelitis und Freud'sche adjuvante Arthritis der Ratte und Kontakthyper sensitivität bei der Maus. Zuerst nahm man an, Ciclosporin würde eine irreversible Wirkung auf die Lymphocyten haben (BOREL et al, 1977). Jedoch zeigten spätere Studien, daß blockierte Zellen ihre Fähigkeit, die Produktion cytotoxischer Lymphocyten zu hemmen, wiedergewinnen konnten (BOREL, 1979). Sind solche Zellen aber einmal gebildet, wird ihre Zytotoxizität durch Ciclosporin nicht vermindert (BOREL, 1976). WHITE und Mitarbeiter (1979) bewiesen den inhibitorischen Effekt des Ciclosporin auf die T-Zell-Proliferation in der MLC (mixed lymphocyte culture) und zeigten eine um das 50-fache schwächere Wirkung auf B-Zellen. Diese Gruppe zeigte auch, daß die Substanz weder die Migration noch die Funktion der Zellen des myelopatischen Systems beeinflußt. Die Frage nach dem Angriffspunkt des Ciclosporin an Subpopulationen von T-Lymphocyten, Suppressor- und Helferzellen war Gegenstand weiterer Untersuchungen. GORDON und SINGER (1979) berichteten, daß menschliche T-Zellen selektiv durch Ciclosporin gehemmt werden. B-Zellen und Zellen des hämatopoetischen Systems bleiben unbeeinflußt. Es erscheint mittlerweile gesichert, daß die von GREEN und ALLISON 1978 postulierte Theorie, Ciclosporin unterdrücke die Clonbildung der sich teilenden und gegen das Transplantat

gerichteten Zellen und ermögliche somit eine permanente Toleranz, nicht zutrifft (HOMANN et al, 1981).

Die Proliferation von T-Zellen auf antigene oder mitogene Stimulation wird durch bestimmte Wachstumsfaktoren angeregt, die von lectin- oder antigenaktivierten T-Zellen stammen (PALACIOS und MÖLLER, 1981; SMITH, 1981). Eines dieser Lymphokinine, Interleukin 2 (IL-2) stimuliert das Wachstum von aktivierten T-Lymphozyten. Die Proliferation einer Zellpopulation muß in zwei Hinsichten aktiviert werden; zum einen, um Interleukin 2 zu produzieren, zum anderen, um auf Interleukin 2 reagieren zu können. HLA - DR Antigene spielen möglicherweise eine Rolle in der Stimulation von T-Lymphozyten hinsichtlich der Interleukin-Interaktion. Antikörper gegen beide Ketten der HLA - DR - Antigene verhindern, daß T-Lymphocyten auf Interleukin 2 empfindlich werden (PALACIOS und MÖLLER, 1981). Es gibt Hinweise, daß Ciclosporin die Rezeptoren von HLA-DR Antigenen an T-Zellen durch kompetitive Hemmung blockiert oder aber die Sekretion oder die Produktion von Interleukin 2 verhindert (PALACIOS und MÖLLER, 1981; WAGNER, 1981).

1.2.3 Nebenwirkungen

Als Zeichen der akuten Nephrotoxizität des Ciclosporin macht sich am häufigsten ein dosisabhängiger und reversibler Anstieg des Serum-Kreatinins und des Harnstoffs bemerkbar. Bei einigen Patienten werden auch Erhöhungen der Leberfunktionsparameter beobachtet. Vorübergehender Hirsutismus tritt häufig auf und bei vielen Empfängern von Nierentransplantaten wird eine Gingivahypertrophie unter Ciclosporin festgestellt. Jede dieser Nebenwirkungen, die bisher entdeckt worden sind, und dazu zählen auch Anorexie, Lethargie, Tremor und brennende Sensationen in Händen und Füßen, zeigten sich jedoch beim Absetzen der Substanz als reversibel. Die Anfälligkeit für bakterielle Infektionen ist durch Ciclosporin nicht gesteigert und mit der möglichen Ausnahme einer Reaktivierung des Epstein-Barr Virus, ereigneten sich bisher virale Infektionen nur sporadisch und stellten kein ernstes Problem dar. Das Auftreten von fünf Lymphomen bei Nierenempfängern, von denen aber vier noch mit anderen Immunsuppressiva behandelt worden waren, ist eher als ein Zeichen der Stärke der Immunsuppression des Ciclosporin als ein Hinweis auf eine mögliche Cancerogenität der Substanz zu sehen. Es ist bekannt, daß unter starker Immunsuppression eine hohe Inzidenz von de novo Tumoren auftritt und eine Minderzahl davon zu den Lymphomen zählen (PENN, 1978).

HAYRY (1982) beschreibt das Auftreten großer Vakuolen im Cytoplasma und Kern der Nierentubuluszellen, die nur unter Ciclosporin-Behandlung im histologisch und cytologischen Bild der Feinnadelaspirate zur Verlaufsbeobachtung nieren-transplanteder Patienten zu sehen sind.

1.2.4 Pharmakokinetik

Ciclosporin ist in Wasser unlöslich und kann nur in öliger Lösung gelöst und verabreicht werden. Die Absorption ist wahrscheinlich von der Anwesenheit von Gallensalzen und intakten Transportmechanismen durch die gastrointestinale Wand abhängig. Die Absorption bei intramuskulärer Injektion kann verlangsamt sein; eine Beeinträchtigung der Leberfunktion verhindert möglicherweise eine adäquate Absorption. Da die Leber wahrscheinlich hauptsächlich für die Exkretion von Ciclosporin verantwortlich ist, verursacht ein Leberschaden bei parenteraler Gabe hohe Blutspiegel des Medikaments. Ein Teil des Ciclosporins und seiner Metabolite wird auch in der Niere ausgeschieden, so daß auch eine schlechte Nierenfunktion zu hohen Ciclosporin - Blutspiegeln führen kann (D.J.G. WHITE, 1983). Es gibt beträchtliche individuelle Unterschiede in

Metabolismus, Absorption und Exkretion des Medikaments. Die mit oraler Ciclosporin-Gabe erreichten Serumkonzentrationen werden beeinflusst vom Zeitpunkt der Mahlzeiten in Relation zur Medikamentengabe, der Zahl der Dosen pro Tag, der Gallesekretion, der Leberfunktion und der gleichzeitigen Gabe anderer Pharmaka wie z.B. Steroiden oder Metaclopramid. Aus diesem Grund wäre eine Bestimmung der aktuellen Blutspiegel in den ersten Wochen nach der Transplantation besonders wichtig bei der Anwendung von Ciclosporin (WHITE et al, 1983).

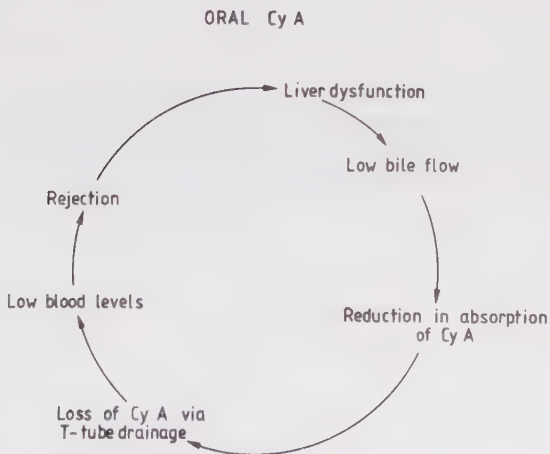


Abb. 1 a)

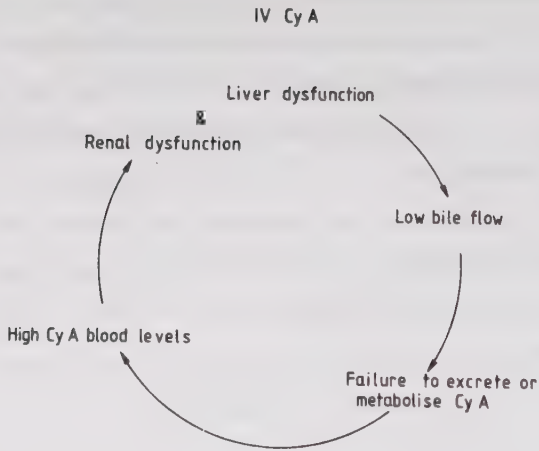


Abb. 1 b)

Abb. 1 a) und 1 b): Faktoren, die den Serumspegel des Ciclosporin beeinflussen bei a) oraler und b) intravenöser Verabreichung.
(nach D.J.G. WHITE, 1983)

1.3 Experimentelle Problemstellungen bei der Lebertransplantation

Die Technik der Lebertransplantation wurde am Hund entwickelt und insbesondere von STARZL (1965) standardisiert. Das Modell erwies sich als besonders schwierig, da während der anhepatischen Phase sowohl eine Dekompression des Pfortaderstromgebietes als auch der unteren Körperhälfte notwendig war. Die Organabstoßung in nicht immunsuppressiv behandelten Tieren erfolgte bis zum zehnten Taag. Nur in einzelnen wenigen Fällen überlebten Tiere bis zum 30. Tag.

Die Technik der orthotopen Lebertransplantation beim Schwein wurde von GARNIER et al (1965) entwickelt. Der technische Ablauf entspricht weitgehend den Verhältnissen beim Menschen. In der klinischen Transplantation werden sowohl bei den morphologisch-funktionellen als auch bei den immunologischen Veränderungen auffallende Parallelen zum Schweinmodell gefunden (BOCKHORN, 1981). Eine beobachtete milde Abstoßungsreaktion (GARNIER et al, 1965/66) wurde von anderen Autoren (PEACOCK und TERBLANCHE, 1967) später bestätigt. Auch von JAFFE et al (1967) wurde vermutet, daß Lebergewebe nur eine relativ geringe immunogene Wirkung besitzt. Ein allogenenes Lebertransplantat induziert beim Schwein eine regelrechte Immunantwort.

Dennoch wird die Leber im Gegensatz zu Herz- und Nierentransplantaten weniger heftig abgestoßen. Verantwortlich für dieses Phänomen wurde unter anderem die Koexistenz einer reduzierten zellulären Immunreaktion und das Auftreten von blockierenden Antikörpern gemacht. VAIMANN et al (1976) und BOCKHORN (1981) verwendeten SLA-typisierte Tiere. Der Grad der Organabstoßung war abhängig von der Zahl der kompatiblen Haplotypen des SLA MHC (BOCKHORN, 1981).

Von entscheidender Bedeutung ist die Beobachtung, daß transplantierte Schweinelebern möglicherweise eine immunologische "Toleranz" induzieren (CALNE et al, 1969).

Die Lebertransplantation an der Ratte wurde von LEE et al. 1973 entwickelt. Die Technik wurde von denselben Autoren 1975 modifiziert, von ZIMMERMANN et al. 1979 übernommen und weiterentwickelt. Sie stellt ein geeignetes Modell dar, Untersuchungen über die Art der Immunantwort auf Lebertransplantation anzustellen (ZIMMERMANN et al., 1979). Mittlerweile wurden zahlreiche Modelle der orthotopen Lebertransplantation vorgestellt (LIMMER et al., 1978; KAMADA et al., 1979, T.S. LIE, 1983; MIYATA, 1981).

1.3.1 Konservierung

Durch den orthotopen Ersatz eines geschädigten Organs muß das Transplantat unmittelbar nach Freigabe der Zirkulation wieder seine Funktion aufnehmen. Die Überbrückung seiner Funktion durch einen künstlichen Ersatz wie z.B. der Dialyse bei schwer nierenkranken Patienten ist nicht möglich. Bei der Leber kommt wegen der geringen organspezifischen Toleranz gegenüber Hypo- und Anoxie der Art und Effektivität der Konservierung besondere Bedeutung zu. Für die Qualität der Konservierung ist auch der Funktionszustand des Organs vor der Entnahme entscheidend, zusätzlich ist das Organ vom Beginn der Spenderhepatektomie bis zur Implantation in den Empfänger einer Vielzahl von Traumata ausgesetzt.

Die Hypothermie ist das wichtigste Konservierungsprinzip in der Organkonservierung. Es gibt drei Anwendungsmöglichkeiten: Hypothermie bis zu Temperaturen oberhalb des Gefrierpunktes, " supercooling " bei Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes und Einfrieren in flüssigen Stickstoff mit Hilfe kryoprotektiver Substanzen. Klinische Bedeutung hat bisher nur die Hypothermie erlangt.

Bei Temperaturen oberhalb des Gefrierpunktes wird die Stoffwechselaktivität lediglich in unterschiedlichem Maße

gedrosselt. Es besteht dadurch weiterhin ein Bedarf an Substraten, Energieträgern und Sauerstoff, während gebildete Metaboliten das Organ belasten. Diesen Notwendigkeiten suchen Konservierungsverfahren mit Dauerperfusion oder intermittierender Perfusion gerecht zu werden. Die Anwendung der einfachen hypothermen Lagerung bietet diesen Vorteil nicht, ist jedoch technisch am einfachsten. Die größere Erfahrung besteht experimentell wie klinisch mit folgender Technik: die Lebern werden in situ ausgespült und anschließend in einer speziellen Konservierungslösung gelagert.

Für Transplantationsexperimente mit dem Ziel einer möglichst schnellen Implantation genügt die einmalige Perfusion und anschließende Lagerung in Hypothermie für eine Erhaltung der Organfunktion. Die Aufrechterhaltung der funktionellen Integrität eines Organs in vitro über längere Zeit setzt eine möglichst detaillierte Kenntnis der in Hypothermie ablaufenden biochemischen und physiologischen Vorgänge voraus. Ein entscheidender Mechanismus, der die Vitalität hypotherm gelagerter Organe limitiert, ist die Kälteschwellung durch Sistieren der Na/K -ATPase der Zellmembran. Dadurch kann das Volumen der Zellen nicht mehr reguliert werden. Die Aufrechterhaltung der intrazellulären Ionenkonzentration und die Verhinderung der Wasseraufnahme sucht man durch eine passende Ionenkonzentration, die dem Zellinnern angepaßt

ist, und einer Erhöhung des osmotischen Druckes der Konservierungslösung zu erreichen. Erfolgreiche Langzeitkonservierungen von Lebern wurden nahezuausschließlich unter Verwendung hyperosmolarer Lösungen erzielt. Die erzielten Konservierungszeiten liegen experimentell in allen derartigen Konservierungsverfahren im Bereich von fünfzehn bis zweiundzwanzig Stunden. Ein wesentlicher Bestandteil der Lösungen scheint Glucose in einer Konzentration bis zu 100 mM zu sein. Neben dem hyperosmolaren Effekt wird möglicherweise die Glykolyse verhindert und die Glykogenreserve erhalten. Weitere Untersuchungen biochemischer Vorgänge und ihre Abhängigkeit von verschiedenen Temperaturbereichen während der hypothermen Konservierung wurden mit Hilfe eines speziellen Perfusionsmodells der Rattenleber von ZIMMERMANN et al. (1976) angestellt.

1.3.2 Immunsuppression

Die starken Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie mit den herkömmlichen meist zytotoxisch oder myelotoxisch wirkenden Medikamenten wie Azathioprin, Cyclophosphamid oder Glucocorticoiden machten die Suche nach neuen Wirkstoffen erforderlich. Mit der Entdeckung von Ciclosporin

glaubt man einen entscheidenden Fortschritt in der unspezifischen Immunsuppression erzielt zu haben. Besonders bei kindlichen Organtransplantationen ist eine immunsuppressive Therapie ohne die Nebenwirkung der starken Beeinträchtigung des körperlichen Wachstums erwünscht. Ciclosporin wirkt weder zyto- noch myelotoxisch, sondern wahrscheinlich über eine Blockierung im Regelkreis der Stimulation und Proliferation von aktivierten T-Lymphozyten (siehe Abschnitt 1.2.2).

1.3.3 Immunantwort

Eine befriedigende Erklärung für die Tatsache, daß Lebertransplantate in geringerem Maße Abstoßungsreaktionen unterliegen, konnte noch nicht gefunden werden.

Die Immunantwort auf ein Allotransplantat setzt eine Reihe kaskadenförmig ablaufender Reaktionen in Gang, deren Ablauf und Zusammenspiel noch nicht vollständig geklärt ist. Der erste Schritt ist eine Interaktion zwischen antigen - präsentierenden Zellen und T - Helferzellen. T - Helferzellen reagieren mit Proliferation und Differenzierung, wobei Lymphokinine gebildet werden. Unter Einfluß der Lymphokinine reagieren

möglicherweise Vorläuferformen von Effektorzellen mit antigen-präsentierenden Zellen und reifen zu Effektorzellen aus. Zu diesen gehören: aktivierte natürliche Killerzellen, zytotoxische T-Zellen, aktivierte Makrophagen und antikörper-bildende Zellen.

Eine entscheidende Rolle für das Schicksal des Transplantats scheinen die Immunantwortgene (Ir-genes) des Empfängers zu spielen. Ihre Bedeutung liegt möglicherweise mehr in der Regulation der Immunantwort als bei der Ausbildung der Effektoraktivität (BUTCHER und HOWARD, 1982). Die Immunantwort des Empfängers wird offensichtlich durch Spenderantigene auf zwei verschiedenen Ebenen stimuliert. Zum einen stimulieren sie eine Effektorzellaktivität und zum anderen greifen sie in den Regulationsmechanismus ein. Es ist denkbar, daß an Spenderzellen gebundene Oberflächenantigene die Ausbildung von Effektorzellen induzieren, während die Ausbildung der Regulationsmechanismen bei der Immunantwort von antigen-präsentierenden Zellen des Empfängers abhängig ist. Es ist möglich, daß beide Mechanismen von zwei, teilweise unabhängig voneinander agierenden, Ir-Gensystemen reguliert werden. Die proliferative Immunantwort findet im größten Teil des lympho-myelo-poetischen Systems des Empfängers als auch im Transplantat statt. Sie wird somit einer histologischen Reihen-

biopsie als auch der Feinnadel-Aspirationsbiopsie zugänglich. Der Austausch zwischen den beiden Kompartimenten ist im zeitlichen Ablauf nach der Transplantation unterschiedlich stark (HÄYRY, 1982). Der Typus der invasiblen Zellen ändert sich im Laufe der Abstoßungsreaktion. Bei der Niere sind zunächst T-Helfer-Zellen vorhanden. Diese werden abgelöst von Zellen des T-Suppressor- und T-Killer-Subtypus. Gegen Ende der unbeeinflussten Abstoßungsreaktion beginnen Monozyten zu Gewebsmakrophagen heranzureifen. Zuletzt stellen mononukleäre Phagozyten die bedeutendste Zellkomponente im Transplantat dar (HÄYRY, 1982).

Bei orthotopen Lebertransplantationen an genetisch definierten Ratten-Inzuchtstämmen konnte gezeigt werden, daß verlängerte Überlebenszeiten keine allgemeine Eigenschaft von Lebertransplantaten sind. Lebertransplantate eines vorgegebenen Stammes unterliegen in Empfängern mit verschiedenen RT 1-Systemen (MHC der Ratte) einem unterschiedlichen Schicksal. Sie können entweder akut bzw. chronisch abgestoßen werden oder werden unbegrenzt toleriert (ZIMMERMANN et al., 1983). Die Stärke der Transplantationsantigene des Spenders wird vom Genotyp des Empfängers determiniert und kann nur aus der Qualität der Immunantwort des Transplantatempfängers heraus beurteilt werden (BUTCHER und HOWARD, 1982).

Die unterschiedlich starke Reaktion auf Transplantationsantigene verschiedener Spender im jeweiligen Empfänger ist eine einzigartige Eigenschaft von Lebertransplantaten, die bei der Transplantation anderer vaskularisierter Organe nicht zum Tragen kommt (ZIMMERMANN et al., 1983). Diese besondere Eigenschaft von Lebertransplantaten hat zu verschiedenen Deutungsmöglichkeiten geführt. Neben einer spezifischen Reduktion zellulärer Immunreaktionen (BOCKHORN und PICHLMAYR, 1978), insbesondere der spezifischen Vorläufer-T-Zellaktivität (WONIGEIT et al., 1979) konnte auch das Fehlen von Ia-(class II)-Antigenen auf Parenchymzellen der Leber nachgewiesen werden (DAVIES et al., 1976; LAUTENSCHLAGER et al., 1981). Möglicherweise spielen Gallengangsepithelien, die sowohl class I-Antigene als auch class II-Antigene besitzen, bei der Abstoßung eine Rolle (LAUTENSCHLAGER et al., 1981).

Bei Rattenlebertransplantaten konnte gezeigt werden, daß eine große Menge löslicher class I-(MHC)Antigene in die Zirkulation des Empfängers entlassen werden, was eine Antikörperbindung an Spenderzellen verhindern könnte (ZIMMERMANN et al., 1983). In ähnlicher Weise könnte ein von LIE et al. (1980) postulierter humoraler Transferfaktor wirksam sein.

Von ROSER et al. (1983) wurde eine Verminderung von Klonen solcher alloreaktiver Zellen beobachtet (clonal deletion), die gegen RT 1.A Region gerichtet und somit für die akute Abstoßung und der "in vitro" T-Zell-Antwort verantwortlich sind. Die Immunantwort hingegen, die von der RT 1.B Region kontrolliert wird und unter anderem die Immunreaktion in der "gemischten Leukozyten-Kultur" steuert, wird nicht betroffen. ENGEMANN et al. (1983) führen eine Transplantat-toleranz auf die Ausbildung von Suppressorzellen zurück und beobachteten im zeitlichen Verlauf nach allogener Ratten-lebertransplantation zunächst eine unspezifische Immunsuppression, welche später von einer spezifischen abgelöst wird. Von BOCKHORN et al. (1980) wird ein lysosomaler Leberfaktor diskutiert, der die zelluläre Immunantwort beeinflusst. Eine allgemeingültige Aussage kann jedoch noch nicht gemacht werden.

1.4 Der MHC der Ratte

Der Major Histocompatibility Complex besteht aus einer Reihe eng verbundener Gene, die u.a. für die Antigene der Zelloberflächen kodieren und wichtige Funktionen wie die Abwehr körperfremder und die gegenseitige Erkennung körpereigener Zellen kontrollieren.

1.4.1 Geschichte der Erforschung des MHC

MEDAWAR (1944) konnte zum ersten Mal die Existenz eines "immunologischen Gedächtnisses" zeigen: in mehrmaligen aufeinanderfolgenden Hauttransplantationen gleichen Spender-typs nahm die Schnelligkeit der Abstoßungsreaktion beim selben Empfänger zu. SNELL (1953) unterschied in seiner Arbeit mit Mäuseinzuchtstämmen zwischen Genen, die mit akuter und solchen, die mit chronischer Abstoßung verbunden waren. Man nahm an, Gene des MHC seien verantwortlich für die akute Abstoßung und begann, die unterschiedliche Abstoßungszeit verschiedener Transplantate bei Gleichheit oder Ungleichheit des MHC zu untersuchen. War der MHC unterschiedlich, so fand man eine vom Stamm des Tieres oder der Art des Transplantats abhängige unterschiedlich kurze Abstoßungszeit. Später erkannte man, daß auch gewisse andere Gene, die z.B. die Immunantwort oder die individuelle Disposition gegenüber einzelnen Krankheiten regulieren, an die Histokompatibilitätsantigene gebunden sind und den MHC charakterisieren können. BUTCHER und HOWARD (1982) konnten zeigen, daß Immunantwortgene (Ir-genes = immun response genes), deren Zuordnung in die Gruppe der class II - Antigene in einigen Fällen gelang, die Antwortfähigkeit auf class I - Antigene des MHC kontrollieren. Die Stärke der Immunantwort war dabei weit-

gehend unabhängig von der Art der Präsentation des immunsierenden Alloantigens.

Ein MHC wurde bei allen bisher untersuchten Vertebraten gefunden. Viele Genloci des MHC sind mit multiplen Allelen besetzt, wobei dieser genetische Polymorphismus sehr weitreichend sein kann. Verschiedene Kombinationen von Allelen eines jeden Locus resultieren in unterschiedlichen Haplotypen. Der Haplotyp wird en bloc vererbt, wobei allerdings Rekombinationen zwischen Genen der Loci beobachtet wurden.

Die Beobachtung, daß Transplantate auch bei MHC-Gleichheit in ebenso kurzer Zeit abgestoßen wurden, lenkte die Aufmerksamkeit auf andere Histokompatibilitätsantigene; die als "minor genes" bezeichnet werden. Eine Häufung von "minor gene" Inkompatibilitäten kann eine akute Abstoßung von Hauttransplantaten zur Folge haben (STARK et al., 1970). In jüngster Zeit wird ihnen große Bedeutung bezüglich der Regulation der Abstoßung zugemessen.

1. 4. 2 Klassifizierung des MHC der Ratte

Für den MHC der Ratte, seit 1977 RT.1 System genannt, ist bislang nur eine begrenzte Zahl von Haplotypen bekannt. Diese beschränkte strukturelle Komplexität wird mit folgenden Beobachtungen erklärt:

- 1) bei Inzuchtratten gibt es nur einen geringen Grad von Polymorphismus. Unter 100 untersuchten Stämmen konnten bisher nur 17 verschiedene Standard-Haplotypen gefunden werden. Bei der Maus herrscht ein wesentlich größerer Polymorphismus vor (SHONNARD et al., 1976).
- 2) Bei wahllos gezüchteten Ratteninzuchtstämmen erwiesen sich die Haplotypen als im Gleichgewicht stehend (KUNZ et al., 1977; STARK et al., 1971).
- 3) SD und LD-Phänotyp ähneln sich bei wilden Ratten und Inzuchtratten sehr stark, auch Ia-Antigene entsprechen sich.

Die Haplotypen des RT 1-Systems können in 5 Kategorien unterteilt werden:

1) Standardhaplotypen

Gegenwärtig sind 17 Standardhaplotypen bekannt, die durch Inzucht-Referenzstämme repräsentiert werden. Die Identität wird durch die Hämagglutinationsserologie, die gemischte Leukocytenkultur und die genetische Analyse der Immunantwort überprüft.

Einige Standardhaplotypen können Kombinationen anderer Standardstämme repräsentieren (GÜNTHER und STARK, 1979).

2) Variante Haplotypen

Ursprünglich wurden diese Stämme als den Standardhaplotypen nahe verwandt mit nur geringen Unterschieden in einigen Loci betrachtet. Mit der Einführung feinerer Untersuchungsmethoden und der Definition weiterer mit dem RT 1 Chromosom assoziierter alloantigener Systeme (STOCK und GÜNTHER, 1979) wurde die Eigenständigkeit der ursprünglich als "Varianten" bezeichneten Haplotypen deutlich.

3) Rekombinante Haplotypen

Durch crossing-over werden einzelne Zonen des MHC in Rekombination getrennt vererbt.

Von BUTCHER und HOWARD wurde 1977 die erste Rekombinante gezüchtet, ein Stamm bezeichnet PVG-RT 1^{r1}:

In diesem Haplotyp ist die A-Region vom RT1^a Haplotypen (DA) und die B-Region vom RT1^c (PVG) in Rekombination vereint.

Referenzstämme von 4) Mutanten und 5) Haplotypen wildlebender Stämme wurden bislang noch nicht etabliert (GÜNTHER und STARK, 1979).

Eine genaue Differenzierung der einzelnen Haplotypen stößt noch auf beträchtliche Schwierigkeiten: so könnten z. B. identische Antigene der Zellmembran aufgrund von Regulatorgenen nur unterschiedlich ausgeprägt sein oder schwache Spezifitäten mangels sensibler Techniken nur ungenau nachgewiesen werden (STARK et al., 1979).

1.4.3 Eigenschaften ausgewählter MHC-Haplotypen

Bei den Inzuchtstämmen kommen die verschiedenen RT1 Haplotypen unterschiedlich häufig vor. Die Haplotypen RT 1^u, RT 1^l und RT 1^d wurden am meisten gefunden; ob dies mit gemeinsamen Vorfahren oder einem möglichen Selektionsvorteil zu erklären ist, ist noch unklar (STARK et al., 1971).

Der Haplotyp RT 1^a des in den später beschriebenen Experimenten verwendeten DA-Stammes ist besonders komplex. DA-Spendergewebe induziert eine starke RT 1 Antikörperproduktion, während der DA-Haplotyp als Empfänger nur mit schwacher Antikörperproduktion auch nach langer Hyperimmunisierung antwortet. Diese geringe immunologische Antwortfähigkeit scheint sich auch auf die zelluläre Immunität zu erstrecken (PALM, 1971; WONIGEIT, 1979).

In einer Untersuchung von PALM (1971) ergaben sich große Ähnlichkeiten der Haplotypen der Stämme Lew, WF, DA, AUG und BUF, während der BN-Stamm mit dem Haplotypen RT1ⁿ keine gemeinsame Spezifität mit den erwähnten Stämmen aufwies. Dem RT1ⁿ Haplotypen wird schwache Antigenität zugeschrieben.

1.4.4 Zonen des MHC

Durch rekombinante Stämme gelang die Aufgliederung des MHC in bisher drei verschiedene Zonen und eine provisorische Kartierung des RT1 Chromosoms.

RT1A-Zone

Die RT1A-Zone kodiert für die klassischen Transplantationsgene (class I antigens), die u.a. die humorale Immunantwort kontrollierten. Sie sind Zelloberflächenantigene, die in der Zellmembran frei beweglich sind und auch von ihr abgegeben werden können (NATHENSON et al., 1974).

Weitere von dieser Zone determinierte Zelloberflächenantigene rufen eine schwache MLR (mixed lymphocyte reaction) hervor. Nach GÜNTHER und STARK (1979) wurde das entsprechende Gen vorläufig MLR Gen benannt. Zusätzlich enthält die RT1A-Zone mindestens ein Histokompatibilitätsantigen, das für akute oder subakute Abstoßung von A-Zonen inkom-

patibler Haut- oder Nierentransplantate verantwortlich ist (STARK et al., 1977; PARIS und GÜNTHER, 1980). Auch der migration inhibiting factor (MIF) liegt in der RT1A-Zone (GILL, 1979). Dem chemischen Aufbau nach sind die A-Zonen-Antigene Glykoproteine mit einem MG von 45.000, die über β_2 -Mikroglobuline miteinander verbunden sind (SHINOHARA et al., 1977; NILSSON und WIGZELL, 1978; BLANKENHORN et al., 1978; SPORER et al., 1979). Die bisher bekannten Aminosäuresequenzen entsprechen denen anderer Säugetiere wie Maus und Meerschwein sowie den menschlichen (BLANKENHORN et al., 1978).

RT1B-Zone

Die RT1B-Zone determiniert Zelloberflächenantigene mit beschränkter Gewebsverteilung, die vor allem auf B-Lymphocyten, einigen Thymocyten und auf Nierenzellen zu finden sind und kontrolliert die zelluläre Immunantwort. Chemisch sind diese Antigene aus zwei Ketten bestehende Glykoproteine mit einem MG zwischen 25.000 und 35.000 (SHINOHARA et al., 1978; SPORER et al., 1978).

Die Antikörperproduktion gegen synthetische und natürliche Polypeptide wird durch die Ir Gene (Immune Response Genes) der RT1B-Zone gesteuert (BENACERAF, 1974; MOZES and

SMEARER, 1972; GASSER and SILVERS, 1974). Eine B-Zonen Inkompatibilität führt zu einer starken MLR (STARK et al., 1977; GÜNTHER und STARK, 1978), sowie zur akuten oder subakuten Abstoßung von Haut- und Nierentransplantaten, so daß ein H-B-Gen angenommen werden muß (STARK et al., 1977; PARIS and GÜNTHER, 1980). Eng benachbart zu den Genen der MLR müssen die Gene der GVHR (Graft versus Host Reaction) liegen: bei RT1B-Inkompatibilität erhält man eine starke GVHR, deren Stärke direkt mit der Stärke der MLR bei der gleichen Stammkombination korreliert (GRAMER et al., 1977). Ein weiteres wichtiges Genprodukt der RT1B-Zone sind die Ia Antigene (Immune region associated antigens). Sie kommen nicht nur auf Zellen des lymphoretikulären Systems wie allen peripheren B-Lymphocyten, den Thymocyten, auf Untergruppen peripherer T-Zellen, sondern auch auf epidermalen Zellen, Spermatocyten und Organen wie Niere, Milz, Herz und Leber vor (HART und FABRE, 1979; GÜNTHER et al., 1978).

Erythrocyten weisen keine Ia Gene auf (DAVIES and BUTCHER, 1977; LAUCHART et al., 1980). Die Tatsache, daß Ia-Moleküle nicht ausschließlich auf Zellen des lymphoretikulären Systems vorhanden sind, legt die Vermutung nahe, daß diese Moleküle eine funktionelle Rolle in Zellinter-

aktionen bei der spezifischen Immunabwehr spielen. Die Ia-Antigene können sowohl für das Enhancement als auch für Abstoßungsreaktionen eine entscheidende Rolle spielen (BUTCHER and DAVIES, 1978). Es konnte nachgewiesen werden, daß anti-Ia-Alloantisera die Annahme von Herz- und Nierentransplantaten verbessern kann (SOULLILOU et al., 1976, CARPENTER et al., 1976). Bei Herztransplantaten kann der protektive Effekt von anti-Ia-Alloantiserum in vitro durch Hemmung der MLR demonstriert werden (DAVIES, 1975). Die Transfusion von Spender B-Lymphocyten vor der Transplantation führt zu einem aktiven Enhancement zu verlängerter Transplantatüberlebenszeit (STROM et al., 1977). Man vermutet noch die Existenz eines zweiten Ia Locus (CARPENTER et al., 1979), so daß es ähnlich wie bei der Maus (SHINOHARA et al., 1977) und beim Menschen (TOSI et al., 1978) auch bei der Ratte zwei Ia Loci (Ia-1 und Ia-2) gäbe.

Es ist möglich, daß sich Ir Gene, IaGene, GvHR- und MLR-Gene entsprechen. Bei wilden Ratten gibt es Anzeichen dafür (GÖNTHER, 1977).

RT1C-Zone

Die RT1C-Zone determiniert Zelloberflächenantigene, die serologisch nachweisbar sind und eine beschränkte Gewebever-

teilung aufweisen. Komplementuntersuchungen haben ergeben, daß diese Region auf der B-Seite des RT1 Chromosoms lokalisiert ist (STARK et al., 1979) und für die akute oder subakute Abstoßung von Hauttransplantaten verantwortlich ist (KOHOUTOVA et al., 1978).

Zusammen mit einer RT1B-Inkompatibilität führt eine RT1C-Inkompatibilität meist zur Abstoßung von Nierentransplantaten (PARIS und GÜNTHER, 1980; GALLICO et al., 1979; WONIGEIT et al., 1979).

Es ist noch ungeklärt, in welchem Ausmaß C-Zonen-Produkte mit Antigenen des kleinen Histokompatibilitätssystems und Ia-2-Antigenen verwandt sind.

1.4.5 Ähnlichkeiten des RT1 Systems mit dem HLA System des Menschen

Die Untersuchung des MHC hat wertvolle Informationen bezüglich der Evolution gebracht (KLEIN, 1977; JONKER, 1980).

Es gibt Hinweise, daß der MHC nach dem heutigen Verständnis von einem gemeinsamen Gen abstammt. Auch unter nur entfernt verwandten Spezies, wie Mensch und Ratte, lassen sich viele Gemeinsamkeiten finden. Das HLA-System (Human Leucocyte Antigen System) entspricht dem RT1-System der

Ratte, gleich ihm ist es das dominierende genetische System, das mit der Histokompatibilität der Art befaßt ist (DAVIES, 1973); es hat ähnliche Komplexität und ähnlichen Aufbau: die HLA-DR Antigene (B-Zellspezifische Antigene, D-related) können als analog dem RT1.B und dem Ia-Antigen betrachtet werden (ALBERT und SCHOLZ, 1978). In beiden Systemen verursachen Inkompatibilitäten Graft versus Host Reaktionen ohne vorherige Immunisierung, gemischte Lymphocyten-Reaktionen (MLR) und andere Zellinteraktionen, die in vitro meßbar sind. Die Genprodukte, soweit sie durch serologische Methoden identifiziert werden können, haben dieselbe zelluläre Lokalisation und Gewebeverteilung und sind Glykoproteine, die durch dieselben Methoden von menschlichem oder Material der Ratte extrahiert werden können (DAVIES et al., 1968). Mit beiden Systemen sind Ir Gene (Immune response genes) verknüpft (Mc DEVITT et al., 1972). Der MHC hat in allen bisher untersuchten Säugetierspezies ein analoges System (GÖTZE, 1977).

1.5 Die Abstoßung

Zu den Hauptursachen für die hohe Mortalität nach Lebertransplantation zählen 1) die Sepsis, 2) das Wiederauftreten von Tumoren, 3) Komplikationen von Seiten des rekonstruierten Galletrakts und 4) die Abstoßung.

Obwohl die Leber unter den Organtransplantaten möglicherweise immunologisch " privilegiert " und Abstoßung weniger häufig für ein Transplantatversagen und den Tod des Empfängers verantwortlich gemacht wurde, mußten die Erwartungen der ersten Jahre klinischer Erfahrung korrigiert werden. Mit zunehmender Meisterung der Operationstechnik verlieren in den komplexen postoperativen Geschehnissen die durch operationstechnische Schwierigkeiten verursachten Veränderungen an Gewicht und immunologische Veränderungen treten mehr in den Vordergrund (PICHLMAYR et al., 1983). Die für eine schonende Immunsuppression mit geringstmöglichen Nebenwirkungen so wichtige Diagnose der Abstoßung ist nach wie vor schwierig zu stellen.

1.5.1 Histopathologische Veränderungen

Bis zu drei Tagen nach Lebertransplantation können bei Empfängern aller Spezies nur vereinzelt kleine Lymphozyten im Stroma gefunden werden. Zusätzlich wird eine Erweiterung des DISSE'schen Raumes, eine geringfügige Schädigung zentrizonaler Hepatozyten sowie eine ödematöse Auflockerung der Portalfelder beobachtet. Um den dritten Tag post transplantationem verlassen lymphoide Zellen mit pyroninophilem

Cytoplasma, das reichlich freie Ribosomen enthält, die Stämme der Portalvenen und wandern ungerichtet durch das Transplantat. Das Endothelium der Venen hebt sich von der Basalmembran ab und im subendothelialen Raum sammelt sich Fibrin. Nach Durchwanderung der Gefäßwand finden sich die Lymphocyten gehäuft in den Portalfeldern. Daneben sind Plasmazellen, Makrophagen, eosinophile Granulocyten und Monocyten vorhanden. Neutrophile Granulocyten sind seltener zu beobachten. Eine geringe Anzahl ähnlicher lymphoider Zellen wandert durch die Wände der Zentralvenen und durch die endotheliale Begrenzung der Sinusoide. Diese Zellen wandern ein in den DISSE'schen Raum und einige gelangen zwischen Hepatocyten. Manchmal ist eine Epithelproliferation der Venenwände festzustellen. Verbunden mit der zellulären Infiltration lösen sich die Wände vieler Sinusoide auf, der Blutstrom durch die Leber beginnt abzunehmen. Degenerative Parenchymveränderungen entwickeln sich vorwiegend centrilobulär unter dem Bild der hydropischen Schwellung und acidophilen Degeneration sowie als kleine fokale Einzel- und Gruppennekrosen. Mit fortschreitender centrilobulärer Nekrose wird die Leberfunktion beeinträchtigt. Eingedickte Galle erscheint in den Canaliculi und Lipidtröpfchen sammeln sich in den Hepatocyten um die Portalfelder. Kurz vor der Abstoßung des

Transplantats können gelegentlich Stellen fibrinoider Nekrosen in den Wänden kleiner Äste der Arteria hepatica vorkommen, die mit dem Auftreten von IgG und Komplement in Intima und Media verbunden sind (PORTER, 1969). Beim Menschen ist fast immer eine Cholestase, oft schwersten Ausmaßes, zu beobachten. Sie geht einher mit einer deutlichen Atrophie und degenerativen Veränderungen oder dem Verlust centrilobulärer Zellen (WHIGHT, 1983).

Eine Aktivierung der Kupffer'schen Sternzellen mit Phagocytose von Zellfragmenten, Lipofuscin und Siderin sowie doppelkernige Leberzellen und Leberzellmitosen sind reaktive bzw. reparative Mesenchym- und Parenchymreaktionen. Bei einigen Langzeitüberlebenden menschlicher Transplantatempfänger wurde beobachtet, daß es zu einer Verdickung der Intima vieler Äste der Arteria hepatica mit fibrinoider Nekrose und zur Obstruktion des Lumens durch die resultierende zellarme Intimasklerose kam. Die Ansammlung von IgG und Komplement in der Gefäßwand bei Langzeitüberlebenden erhöht die Wahrscheinlichkeit, daß dieser Schaden eine späte Manifestation der Abstoßung ist, verursacht durch zirkulierende Antikörper.

Gefäßveränderungen von ähnlicher Schwere wie erstmals von BUSCH et al. (1971) in Langzeitüberlebenden

nach Nierentransplantationen beschrieben, konnte bei Lebertransplantaten nicht festgestellt werden: nach orthotoper Lebertransplantation hatten nach einem Jahr nur zwei signifikante Gefäßveränderungen; bei 18 Nierentransplantaten wiesen nach 650 Tagen alle Gefäßveränderungen auf.

Eine portale Fibrose entwickelt sich nach durchgemachten Abstoßungen oder bei chronischer Abstoßung. Komplette portale Leberzirrhosen mit Regeneratknoten wurden nach humaner Lebertransplantation nur vereinzelt beobachtet.

Insgesamt sprechen die morphologischen Befunde bei transplantierten Lebern für eine überwiegend zellvermittelte Immunreaktion.

1.5.1.1 Cholestase

Es gibt Hinweise, daß einige der strukturellen Veränderungen an den Gallenwegen möglicherweise diskrete Manifestationen von Abstoßungsvorgängen selbst darstellen.

Eine centrilobuläre intrahepatische Cholestase ist für die Früh- und Spätphase nach Transplantation charakteristisch (WILLIAMS et al., 1969). Gallepigment liegt als Gallezyylinder

in den Canaliculi sowie fein- bis grobschollig im Cytoplasma von Hepatocyten. Zur Frage, ob intrahepatische Cholestase eine gerade ablaufende Abstoßung repräsentieren könnte, haben MYBURGH et al. (1971) die mögliche dynamische und immunologische Natur der cholestatischen Läsion sowohl aufgrund eigener Beobachtungen als auch in Erweiterung der Hypothese von SCHAFFNER und POPPER (1969) mit folgender Theorie zu erklären versucht. Eine andauernde und oft fast vernichtende Schädigung der Hepatocyten wird durch humorale Antikörper oder einer kleinen Anzahl verbliebener lymphoider Zellen vermittelt. Zellorganellen der Hepatocyten einschließlich des glatten endoplasmatischen Retikulums werden geschädigt und führen zu Veränderungen in der Sekretion und den relativen Konzentrationen von Gallesalz, Cholesterol, Phosphatlipiden und Bilirubin mit daraus resultierender Bildung intrahepatischen "sludge". Es entwickelt sich ein circulus vitiosus aus "sludge" - Bildung und Obstruktion.

Eine Cholestase findet sich nicht nur in Transplantaten mit entzündlichen und degenerativen Parenchymveränderungen, sondern auch in Transplantaten, die außer einer Fibrose keine wesentlichen abstoßungsbedingten Veränderungen aufweisen (STARZL et al., 1976).

Ein ähnliches histopathologisches Bild kann auch auf Grund anderer Ursachen entstehen: so haben FAHRLÄNDER et al. (1964) berichtet, daß schwere bakterielle Infektionen anderer Organe als der Leber intrahepatische Cholestase verursachten mit minimaler hepatocellulärer Schädigung oder Entzündung.

Vor allem aber ist als weiterer Entwicklungsmechanismus eine medikamentös bedingte Schädigung zu nennen, vor allem durch Immunsuppressiva.

Eine mögliche Erklärung der Cholestase auf Grund immunologischer Vorgänge in den Gallengangsepithelien sind neuere Untersuchungen von LAUTENSCHLAGER und HÄYRY (1981). Sie fanden eine unterschiedliche Verteilung von MHC-Antigenen bei einzelnen Kompartimenten der Leber beim Menschen und bei der Ratte. In beiden Spezies zeigten die passageren Lymphocyten und besonders die Kupffer'schen Zellen eine starke Immunogenität und reagierten so mit Kaninchen-Anti-class I- und II-Serum. Das Lebergefäßendothel und die Gallengangszellen des Menschen zeigten ebenso eine deutliche Reaktion auf anti-class I- und II-Serum, wogegen die Hepatocyten nur sehr schwach oder überhaupt nicht reagierten. Diese Ergebnisse zeigen eine beträchtliche Variation in der Expression der MHC-Antigene auf verschiedene zelluläre Bestandteile der Leber. Die chronische Cholangitis, die darüber hinaus

bei syngenem Transplantaten selten zu beobachten ist, kann möglicherweise aufgrund der Expression von class I- und II-Antigenen auf den Gallengangszellen von einem immunologischen Mechanismus unterhalten sein.

1.5.2 Klinik und Einteilung der Abstoßung nach Verlauf und pathologisch - anatomischem Bild

Bei der klinischen Lebertransplantation dominiert unter den Todesursachen bei Langzeitüberlebenden die chronische Abstoßung (STARZL, 1981). Die akute Abstoßung kann nach STARZL in drei Formen auftreten: der anikterischen, der krisenhaften und der indolenten Abstoßung. Eine hyperakute Abstoßung wurde bisher bei humanen Lebertransplantaten nicht beobachtet.

1.5.2.1 Die akute Abstoßung

Die typische akute Abstoßung beginnt zwischen 7. - 14. Tag post transplantationem mit einem plötzlichen Ikterus und einem schnellen Anstieg von Serumbilirubin, Transaminasen, der Alkalischen Phosphatase und einem Abfall der Serumproteine. Der Patient kann eine kurzzeitige Temperaturerhöhung (spike) und Rückenschmerzen haben, eine andauernde Tem-

peraturerhöhung und Leukocytose mit stechendem Schmerz über dem Transplantat wird von STARZL (1969) als typisch angesehen, von CALNE eher als Zeichen einer Cholangitis beurteilt (WILLIAMS et al., 1973). Die Galle wechselt gewöhnlich von ihrer normalen dunkelgrünen Farbe zu hellem Orange oder Gelb.

STARZL beschreibt eine anikterische Form der Abstoßung während der ersten Wochen post transplantationem mit nur geringem Anstieg der Transaminasen und der AP-Aktivität (1969). Eine Schwellung des Transplantats ist mit der Isotopen-Szintigraphie nachzuweisen, aber die Diagnose ist schwer zu verifizieren ohne histologischen oder immunologischen Befund.

Ein fortschreitender cholestatischer Ikterus mit nur wenigen systemischen Veränderungen stellt die indolente Abstoßung nach STARZL dar, auch sie ist aber mit nur klinischen Hilfsmitteln schwer zu unterscheiden von einer mechanischen biliären Obstruktion.

Alle drei Varianten sind verknüpft mit portalen und intra-lobulären entzündlichen Infiltraten, degenerativen Parenchymveränderungen und einer infrahepatischen Cholestase im Sinne einer protrahiert verlaufenden akuten panlobulären Hepatitis oder sogenannten akuten Transplantathepatitis.

1. 5. 2. 2 Chronische Abstoßung

Der Übergang von der akuten zur chronischen Abstoßung ist fließend.

Klinisch entwickelt sich ein progressiver Gallestau, der sich histologisch als portale und intralobuläre Fibrose mit entzündlicher Infiltration und intrahepatischer Cholestase manifestiert.

Sowohl bei Patienten in Cambridge als auch in Denver, deren Lebertransplantate chronisch abgestoßen wurden, konnte in histologischen Serienuntersuchungen der rapide Verlust der kleinen interlobulären Gallengänge festgestellt werden (CALNE et al. , 1977; PORTMANN and WILLIAMS, 1979; FENNEL and VIERLING, 1980). Die Veränderungen begannen gleichzeitig mit einer dichten portalen Infiltration großer mononukleärer Zellen. Das Vollbild später Biopsien zeigte das vollständige Fehlen interlobulärer Gallengänge und eine fehlende duktiläre Proliferation aller Portalfelder zusammen mit einer massiven Cholestase ("vanishing bile duct" syndrome). Zusätzlich sammelten sich in den Sinusoiden und der Intima der Gefäße schaumige, lipidbeladene Makrophagen, eine Veränderung, die von PORTER (1964 und 1969) als ein Merkmal chronischer Transplantatabstoßung angeführt wird. Die chronische Gallengangsschädigung beim Wiederauf-

tritt der chronischen biliären Zirrhose nach Transplantation kann klinisch, biochemisch und histologisch deutlich vom "vanishing bile duct" - Syndrom unterschieden werden, wodurch eine immunologische Pathogenese dieses Syndroms möglich erscheint.

Daneben führen stenosierende Gefäßveränderungen zu variablen, vorwiegend mäßig ausgeprägten degenerativen Parenchymveränderungen.

Histopathologisch spricht man von einer mäßig aktiven chronischen Hepatitis oder der sogenannten chronischen Transplantathepatitis mit oder ohne intrahepatische Cholestase.

1.5.2.3 Hyperakute Abstoßung

Obwohl diese Form der Abstoßung bei humanen Transplantat-Lebern bislang nicht beobachtet wurde, sei sie doch zur Vervollständigung eines Spektrums mit fließenden Grenzen und vor allem wegen ihrer Relevanz bei anderen Organtransplantaten und im Tierexperiment erwähnt.

Die Pathophysiologie der hyperakuten Abstoßung ist in den vergangenen Jahren gründlich studiert worden. Eine Fixation von Antikörpern an das Transplantat ist offensichtlich das auslösende Ereignis, wie es zuerst in Nieren-

transplantaten nach Verletzung der ABO Verträglichkeit beobachtet wurde. In späteren Jahren wurde als Hauptursache der hyperakuten Abstoßung die Anwesenheit von gegen das Transplantat gerichteten cytotoxischen Antikörpern im Empfänger betrachtet, wird zuerst von TERASAKI (1965) beschrieben und 1966 von KISSMEYER - NIELSEN et al. bestätigt. Bei Allotransplantaten, die auf Empfänger mit präformierten cytotoxischen Antikörpern verpflanzt werden, ist die Zerstörung des Transplantats ein komplexer Vorgang mit der Separation (entrapment) geformter Blutelemente und Gerinnungsfaktoren in den Mikrogefäßen des Transplantats. Die resultierende Okklusion der Gefäße verursacht eine ischämische Nekrose und ein charakteristisches dunkelrotes oder geflecktes Aussehen des Transplantats.

Die Antikörper, von denen man weiß, daß sie eine hyperakute Abstoßung eines Nierentransplantats verursachen, sind Anti-A- und Anti-B-Isoagglutinine und Cytotoxine gegen T-Lymphocyten (TERASAKI et al., 1978). Heterospezifische Antikörper in einem xenogenen Modell können denselben Effekt haben. Die bisher gesammelte klinische und experimentelle Erfahrung ergibt, daß Nierentransplantate ungewöhnlich häufig den irreversiblen Folgen einer hyperakuten Abstoßung unterliegen und daß im Gegensatz dazu Lebertransplantate sich als widerstandsfähiger erwiesen.

1.5.3 Transplantationen bei ABO- und HLA-Inkompatibilität und positivem Cross - match

HLA - Typisierung

Obwohl HLA - Typisierungen routinemäßig vorgenommen werden, können die Ergebnisse nicht im Hinblick auf eine Selektion von Spender - Empfänger - Paaren genutzt werden. Als Folge dieser Politik sind die meisten der HLA - matches schlecht. Bei dem immer noch sehr unklaren Spektrum von Histoinkompatibilitäten können noch keine Schlüsse auf den voraussichtlichen Wert der Technik gezogen werden. Es gibt bisher noch keine bestimmte Korrelation zwischen der Qualität der Paarungen und den Überlebenszeiten. Das Ausmaß der Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger ist von geringer klinischer Signifikanz und eine Übereinstimmung im HLA - Muster ist nicht korreliert mit sicherem Ausbleiben einer Abstoßungsreaktion (CALNE, 1980).

ABO - Verträglichkeit

Im Falle einer Unverträglichkeit bei der Nierentransplantation ist gewöhnlich die hyperakute Abstoßung des Organs die Folge. Das scheint nicht der Fall zu sein bei der Lebertransplantation. In allen bisher bekannten Fällen mit Verletzung der ABO-Schranken gab es keine Anzeichen hyperakuter Abstoßung (PUTNAM, 1976).

Transplantationen werden auch bei Blutgruppen - Inkompatibilität durchgeführt, wenn auch versucht wird, diese Konstellation wo immer möglich zu vermeiden (STARZL, 1979).

Positiver Cross - Match

In einer Studie von IWATSUKI (1981) wurden die Seren von zehn Empfängern mit schon bekanntem positiven Lymphocytotoxizitätstest noch einmal nach dem Charakter der Antikörper mit einer von TERASAKI (1978) beschriebenen Methode untersucht. Bei einem zur Zeit der Studie transplantierten Empfänger waren präoperativ Anti-T-Lymphocyten-Antikörper im Serum anwesend, die die Lymphocyten des Leberspenders in vitro in vehemente Weise vernichteten.

Trotz der wahrscheinlichen Anwesenheit von spenderspezifischen Anti-T-Lymphocyten-Antikörpern in den Seren mindestens der Hälfte der Empfänger vor Transplantation und trotz definitiver Existenz dieser Antikörper im letzten Fall kam eine hyperakute Abstoßung, wie sie bei Nierentransplantationen beobachtet wurde, in keinem der Fälle zum Ausbruch.

Da die Abstoßung bei der Leber relativ blande verläuft, hat unter anderem pathologisch - anatomische Gründe: die immunologischen Effektormechanismen verteilen sich über

ein großes Organ mit schwammartigen Sinus und einer 5 - 10 mal größeren Masse als bei der Niere oder dem Herzen. Die Sinusendothelien sind ein regenerationsfähiger Puffer zwischen Effektorzellen und dem Parenchym; Unterschiede in der Expression von MHC-Antigenen auf den Parenchymzellen werden diskutiert (DAVIES et al., 1976; LAUTENSCHALGER et al., 1981). Außerdem werden die Sinus von wirtseigenen Monocyten besiedelt (PORTER, 1969) im Sinne einer Transplantatadaption. Schließlich besitzt das Leberparenchym eine hohe Reservekapazität und Regenerationsfähigkeit, d. h. selbst größere Parenchymnekrosen werden überlebt und rasch regeneriert.

1.5.4 Die Schwierigkeit exakter Diagnosestellung einer Abstoßungsreaktion

Leberfunktionsstörungen nach Lebertransplantation sind schwer zu differenzieren. Jede Verschlechterung der Leberfunktion, besonders eine Erhöhung von Bilirubin, Enzymen und Transaminasen sowie Abfall der Gerinnungsfaktoren und des Serumalbumins können Ausdruck einer akuten Abstoßung, aber auch Folge von Ischämie, intra- oder extrahepatischer Cholestase, Infektion oder Medikamententoxizität sein (PICHLMAYR et al., 1982).

Die Hauptschwierigkeit der Differenzierung von Störungen ergeben sich in der Frühphase nach Transplantation. Doch sind auch im späteren Verlauf mögliche immunologische (chronische Abstoßung) von nicht immunologischen Störungen (Spätfolgen von Konservierungsschäden, chronische Cholangitis u.a.) oft schwer zu differenzieren (STARZL et al., 1976). Bei starker Ausprägung der jeweiligen Störung ist eine exakte Ursache durch entsprechende Laboruntersuchungen der Leberfunktion und des Leberzustands in Kombination mit Gallenwegsdarstellung, Leberszintigraphie, hepatobiliärer Sequenzszintigraphie, Sonographie und Computertomographie bzw. Leberhistologie häufig möglich, kann bei schwächerer Manifestierung oder einer Kombination mehrerer Ursachen extrem schwierig oder sogar unmöglich sein (PORTER, 1969; REICHEL und BOCKHORN, 1978; CALNE et al., 1983).

Die Kenntnisse über Abstoßungsmuster bei klinischer Lebertransplantation sind noch unzureichend und morphologische Zeichen selten pathognomonisch. Auch die histologische Untersuchung einer Leberbiopsie ist häufig schwierig zu interpretieren. Aufgrund von Beobachtungen histologischer Veränderungen in Hundelebertransplantaten (STARZL et al., 1965) und korrelierender anatomischer Veränderungen in menschlichen Nieren- und Lebertransplantaten entwickelten RODDY et al. (1976) folgende histologische Kriterien der Abstoßung:

- 1) dichte mononukleäre Zellinfiltration der Portalfelder und Sinusoide
- 2) prominente Immunoblasten in diesen Infiltraten
- 3) centrilobuläre Nekrose
- 4) Cholestase
- 5) Gefäßveränderungen: eine verdickte Intima, die Anwesenheit von Lipophagen und eine Aufspaltung der Lamina elastica interna.

Die histologische Diagnose stellt wahrscheinlich den verlässlichsten Einzelparameter der Abstoßung dar (WILLIAMS et al., 1973). Aus dem Reaktionsmuster der Leber kann keinesfalls stets auf die zugrundeliegende Störung geschlossen werden. Gerade die Diagnose einer akuten Abstoßungsreaktion ist bei der Lebertransplantation mit großer Unsicherheit belastet (STARZL et al., 1974; CALNE et al., 1977).

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Verwendete Stämme

Für die im folgenden beschriebenen Versuche wurden jeweils isogene Inzuchtratten aus der SPF-Zucht des "Zentralinstituts für Versuchstierzucht" in Hannover verwendet.

Stamm BN (Brown Norway)

Der BN-Stamm wurde aus einer kleinen Zahl wilder norwegischer Ratten gezüchtet. Der RT1ⁿ Haplotyp scheint nur wenig mit den Haplotypen anderer seit langem domestizierter Stämme verwandt zu sein (PALM, 1971).

BN-Tiere erwiesen sich als besonders robust und besitzen im Vergleich zu anderen Stämmen großlumige Gefäße mit sehr festen Gefäßwänden.

Stamm DA (Dark agouti)

Der Ursprung dieses Stammes ist nicht bekannt (FESTING and STAAT, 1973). Seine Haplotypenbezeichnung ist RT1^a.

In der Gruppe der serologisch verwandten RT 1 Antigene ist das RT1^a Antigen das komplexeste (PALM, 1971). Es weist ein Minimum von neun "public spezifities" (GUENTHER and STARK, 1977) auf. DA-Gewebe induziert bei Transplantation auf andere Stämme eine starke Antikörperantwort, wohingegen eine reziproke Immunisierung eines DA-Empfängers oft nur zur schwachen Antikörperbildung auch nach langer Hyperimmunisierung führt (RAMSEIER and PALM, 1967).

Stamm LEWIS (LEW)

Der LEWIS Stamm geht auf Züchtungen des WISTAR Instituts zurück (FESTING and STAATS, 1973). Die Haplotypenbezeichnung lautet RT1^l. Die Tiere sind empfindlich und besitzen zarte und leicht zu verletzende Gefäße.

Stamm BDIX

BDIX Tiere wurden von "Zentralinstitut für Versuchstierzucht" in Hannover bezogen. Ihr Haplotyp RT1^d scheint Ähnlichkeit mit dem DA-Haplotyp RT1^a zu besitzen. BDIX-Tiere sind robust und für ein gefäßchirurgisches Modell gut geeignet.

Heterozygote F_1 - Generation

Mit den vorher beschriebenen isogenen Inzuchtstämmen wurden im klinikeigenen Tierstall semiallogene, heterozygote F_1 - Tochtergenerationen gezüchtet, und zwar F_1 -Tiere der Eltern DA und BN mit einem Haplotypen $RT1^a/RT1^n$ und F_1 -Tiere der Eltern DA und LEWIS mit der Haplotypen-Bezeichnung $RT1^a/RT1^l$.

2.2 Eigene Versuche

Im Bestreben, weitere Aussagen über das Verhalten allogener Lebertransplantate und die Morphologie der Abstoßungsreaktion zu erhalten, wurden drei Versuchsreihen aufgestellt. In allen drei Reihen wurden Rattenlebern orthotop transplantiert (unter Anwendung der in Kap. 2.3 beschriebenen Technik) und mit den transplantierten Tieren die im folgenden beschriebenen Untersuchungen durchgeführt. Der Versuchszeitraum betrug in allen Experimenten mindestens 60 Tage.

Reihe 1 In einer Gegenüberstellung wurde das Transplantatverhalten im isogenen System und die Abstoßung bei akut abstoßenden Transplantationspaarungen untersucht.

Isogene Transplantationen wurden mit Tieren der Stämme BN und F_1 (DA + BN) vorgenommen.

Allogene Transplantationen wurden in den akut abstoßenden Kombinationen DA $\rightarrow$ BN und DA $\rightarrow$ LÉWIS durchgeführt.

Die Tiere wurden täglich gewogen und am 4., 8., 12., 16., 22., 28., 38., 49. und 60 Tag wurde Blut zur Kontrolle aktueller Serumwerte abgenommen. Im allogenen System erfolgte die Blutabnahme dreitägig.

Sowohl im isogenen System als auch im allogenen System wurden blinde oder offene Aspirations-Feinnadelbiopsien der Leber (Technik siehe Kap. 2.5) in täglichem oder dreitägigem Abstand durchgeführt. Gleichzeitig wurde in beiden Systemen in dreitägigem Abstand Probenbiopsien der Leber zur histologischen Untersuchung gewonnen (Prof. GOKEL, Pathologisches Institut der Universität München). Es wurde versucht, mögliche Korrelationen oder Übereinstimmungen zwischen Histologie und Cytologie im Verlauf der Transplantatannahme - oder Abstoßung festzustellen.

Reihe 2 Im Gegensatz zu den beiden anderen Versuchsreihen wurde in dieser Serie nicht mehr die ursprüngliche und medikamentös unbeeinflusste Abstoßung, sondern das Verhalten der Lebertransplantate unter Cy A-Gabe untersucht.

Als Modell diente wieder die unbehandelt schnellabstoßende Kombination DA → BN. Die BN-Empfängertiere erhielten Cyclosporin A. Die Medikation erfolgte nach dem Dosierungsschema "high dose" (ZIMMERMANN et al., 1979; siehe Tab. 1) bei intramuskulärer Gabe in zweitägigem Abstand, beginnend mit der ersten Gabe unmittelbar postoperativ. Cyclosporin A wurde in einer Konzentration von 20 mg/ml in Olivenöl gelöst, die intramuskuläre Verabreichung erfolgte unter Äthernarkose entweder in die Bauchdecken oder in die Muskulatur der hinteren Extremitäten.

Tag	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	28	28
CyA	20	20	20	20	20	15	15	15	10	10	10	10	10	7	7

Tabelle 1: Ciclosporin-Medikation nach allogener orthotoper Rattenlebertransplantation in mg/kg Körpergewicht (ZIMMERMANN et al., 1979)

Auch in dieser Versuchsreihe wurde der Gewichtsverlauf notiert und in dreitägigem Abstand Serumkontrollen durchgeführt, die Überwachung des Harnstoff- und Kreatininspiegels im Serum wurde hier zusätzlich zur frühen Erkennung einer möglichen Nephrotoxizität vorgenommen.

Jeden dritten Tag wurde das Abdomen eröffnet und eine Probenentnahme sowie eine offene Feinnadelbiopsie der Leber durchgeführt. Bei einem Tier dieser Serie erfolgte eine tägliche, blind durchgeführte Feinnadelbiopsie. Ab dem 21. Tag nach Transplantation erfolgten die Kontrollen dann weitmaschiger, und zwar am 30., 40., 50. und 60. Tag.

Beobachtet wurden die Transplantatüberlebenszeit, etwaige Auswirkungen auf die Nierenleistung (Serumkreatinin und Harnstoff), sowie Veränderungen und Korrelationen im histologischen und cytologischen Bild des Transplantats unter Ciclosporin-Gabe.

Reihe 3 In vier verschieden jeweils reziproken Kombinationen zwischen heterozygoten Tieren der F_1 -Tochtergeneration und homozygoten Tieren der Elternstämme wurde die Transplantat-Toleranz in einem semiallogenen System untersucht.

Lebern von F_1 (DA + BN) Tieren wurden BN-Tieren implantiert und Lebern von BN-Tieren wurden F_1 (DA + BN) Empfängern implantiert. Ebenso wurden F_1 (DA * BN) Lebern in DA-Tiere implantiert, und umgekehrt DA-Spenderlebern in F_1 (DA + BN) Empfängertiere.

$$F_1 (DA \times BN) \rightarrow BN$$

$$BN \rightarrow F_1 (DA \times BN)$$

$$F_1 (DA \times BN) \rightarrow DA$$

$$DA \rightarrow F_1 (DA \times BN)$$

Semiallogene Transplantationspaarungen der Versuchsreihe 3

Auch hier wurden die Tiere täglich gewogen und in denselben Zeitabständen wie in Reihe 1 Blut zur Verlaufsbestimmung der Serumwerte entnommen. Aus diesen Untersuchungen und den unterschiedlichen mittleren Überlebenszeiten können Aussagen über die Wertigkeit einzelner Haplotypen im Hinblick auf die Organabstoßung getroffen werden.

2.2 Technik der Lebertransplantation

Die Technik der orthotopen Lebertransplantation wurde 1973 von LEE et al. erarbeitet. In einer zwei Jahre später erschienenen Arbeit modifizierten LEE et al. (1975) ihre Technik in zwei wesentlichen Punkten: es wird auf eine Reanastomose der Arteria hepatica verzichtet und für die anhepatische Phase des Empfängertieres kein porto-jugulärer Shunt mehr angelegt. Durch den Verzicht der Anastomose der Arteria hepatica wird einerseits die Operationszeit wesentlich verkürzt und andererseits entfällt das Risiko einer arteriellen Anastomosenblutung.

Unsere Technik beruht auf den Angaben von LEE et al. (1975) mit einigen Modifikationen. Insbesondere zu nennen ist die Rekonstruktion des Galleabflußsystems durch eine Choledocho-Choledochostomie mit einem Teflontubus als "verlorenem Drain" (ZIMMERMANN et al., 1981).

2.3.1 Anästhesie und Operationsvorbereitung

Die Tiere werden gewogen und mit Diäthyläther in einem Glaszylinder narkotisiert. Man wählt das Spendertier im allgemeinen um ca. 20 Gramm leichter aus, weil die Implantation einer etwas kleineren Leber technisch von Vorteil ist. Als Operationsunterlage dient eine ca. 20 x 30 cm große Korkplatte. Die am Bauch rasierten Tiere werden mit ausgestreckten Extremitäten an den Interdigitalhäuten fixiert. Zur Narkoseerhaltung dient ein Plastikkonus, angefüllt mit äthergetränkter Gaze, der je nach gewünschter Narkosetiefe mehr oder weniger weit über den Kopf der Tiere gestülpt wird. Äther hat sich als das Narkotikum der Wahl erwiesen. Mit einer Ausscheidung vorwiegend über die Lunge ist auch während der anhepatischen Phase eine konstante Anästhesie gewährleistet. Die unerwünschte Nebenwirkung einer stark gesteigerten Bronchialsekretion läßt sich durch eine präoperative Gabe von 20 IE Atropin i.v. gut beseitigen.

Die Instrumente werden regelmäßig sterilisiert, die Operationen selbst erfolgen unter möglichst sauberen, aber nicht sterilen Kautelen. Sehr hilfreich und zeitsparend ist die bipolare Koagulation (Aesculap-Koagulator, Typ GK 4, Tuttlingen) kleiner Gefäße bei der Präparation und Skelettierung der Lebern, für Ligaturen wird 6 x 0 Seide verwendet.

Alle Operationen wurden mit einer Lupenbrille unter 2,5-facher Vergrößerung durchgeführt (Lupenaufsatz von KEELER Ltd. London).

2.3.2 Spenderoperation

Das Tier wird mit ausgebreiteten Extremitäten auf der Korkplatte fixiert. Das Abdomen wird durch eine großzügige quere V-förmige Laparotomie eröffnet. Das Xiphoid wird mit einer KOCHER-Klemme gefaßt und nach cranial gezogen. Die hepatogastrischen und hepato-oesophagealen Bänder werden durchtrennt und ein kleiner, dem L. caudatus entsprechender retrogastrisch gelegener Leberlappen von seiner bandartigen Verbindung mit der hinteren Magenwand gelöst und nach oben gebracht. Jetzt wird das Darmkonvolut nach links verlagert, so daß sich die Leberpforte und die V. cava

inferior zwischen Leberunterrand und der Einmündung der rechten Nierenvene darstellt; danach gemeinsame Koagulation oder Unterbindung der in die V. cava einmündenden rechten Nebennieren- und einer Lumbalvene. Der nächste Schritt ist die Isolierung der V. portae, des Gallengangs und der A. hepatica. Die A. hepatica communis liegt unmittelbar unter der Pylorusvene, die dargestellt und nach Koagulation durchtrennt wird. Die A. hepatica propria ist innig zur Pfortader adhärent und muß vorsichtig von ihr abgelöst werden. Sie wird nicht ligiert, um bis zuletzt eine arterielle Versorgung der Leber aufrecht zu erhalten. Die Pfortader wird bis zur Einmündung der V. lienalis von umgebendem Fett und Bindegewebe befreit. Der proximal freipräparierte Gallengang wird weit distal abgeklemmt. Für eine spätere Reanastomosierung nach der Technik von ZIMMERMANN durch eine Choledcho-Choledochostomie wird ein vorbereiteter ca. 6 mm langer Teflontubus etwa 1 cm distal des Leberhilus in den quer incidierten Gallengang eingeführt. Nach Kontrolle der einwandfreien Lage wird er mit einer cirkulären Seidenligatur gesichert. Es ist darauf zu achten, daß Galle aus dem freien Ende des Tubus perlt. Der Tubus darf mit seinem proximalen Ende nicht in der Vereinigung der beiden Ductus hepatici liegen und so den freien Abfluß behindern.

Jetzt wird die Leber nach caudal verlagert, das Ligamentum falciforme stellt sich dar und wird ebenso wie das linke Ligamentum coronarium hepatis durchtrennt.

Die V. phrenica sinistra wird nahe der Einmündung in die suprahepatische V. cava inferior doppelt ligiert oder koaguliert und durchtrennt. Es verbleibt die Durchtrennung des rechtsseitigen Ligamentum coronarium und der dorsalen Adhäsionen der Leber zum Zwerchfell, die nur durch eine schonende Linksverlagerung des Organs möglich ist. Bei diesem Schritt drohen wegen der schlechten Zugänglichkeit Verletzungen des Zwerchfells, der V. cava oder Lumbalarterien, die im ersten Fall zum Pneumothorax oder zu schwer zu beherrschenden Blutungen führen.

Die Leber ist jetzt vollkommen skelettiert und wird einige Minuten geschont, um dem Organ vor der Perfusion nach all den Manipulationen des Freipräparierens Zeit zur Erholung zu gewähren. Vor der Explantation wird das Tier heparinisiert (20 IE Heparin, Vetren^R PROMONTA, Hamburg). Die V. cava wird oberhalb der Mündungen der V. renalis mit einer speziell geformten Gefäßklemme, deren Branchen mit Gummischläuchen armiert sind, abgeklemmt. Zur Perfusion wird die Pfortader über eine Branche einer geraden Moskitoklemme hochgehalten, gestreckt und quer incidiert. Eine Kunststoffkanüle wird luftblasenfrei eingeführt und die Leber zuerst

mit 5 ml kalter heparinisierter Ringer-Lactat-Lösung ausgespült. Die Perfusion soll nicht zu schnell erfolgen, um eingespülte Luftbläschen und damit eine Luftembolie der Leber zu vermeiden.

Außerdem verursacht zu hoher Druck bei der Applikation der Perfusion Ödeme mit nachfolgenden Perfusionsschäden in der später implantierten Leber. Zur eigentlichen Konservierung werden 5 ml einer Plasma Protein Fraktion (PPF, LISTER Institute, London) oder Humanalbumin 5 % nachgespült. Unmittelbar nach Perfusionsbeginn muß zur Volumenentlastung die V. cava unterhalb der angelegten Klemme durchtrennt werden. Nach Beendigung der Perfusion wird die Pfortader auf Höhe der Milzvenenmündung durchtrennt. Die A. hepatica wird koaguliert und zusammen mit dem Gallengang durchtrennt. Das Zentrum tendineum wird zirkulär um die V. cava eröffnet und die V. cava intrathorakal auf Höhe des Zwerchfells durchtrennt. Die Leber kann nun entnommen werden und wird in ein Bad mit eiskalter Ringer-Lactat-Lösung gelegt. Die Klemme an der subhepatischen V. cava bleibt angelegt.

Im Konservierungsbad (Ringer-Lactat-Lösung) wird die suprahepatische V. cava zurechtgeschnitten, um für die spätere Anastomose optimale anatomische Verhältnisse zu schaffen. In welchem Umfang eine Zwerchfellmanschette erhalten bleibt, muß von Fall zu Fall entschieden werden.

2.2.3 Empfängeroperation

Zunächst wird mit einem kleinen Butterfly-Infusionsbesteck (25 x 0,5 mm, ABOTT Ltd) eine Infusion in die Penisvene angelegt. Vorbereitet werden 4 ml PPF Lösung, die 10 IE Heparin, 50 mg Totocillin und 1 mg Vit. K₁ (KONAKION^R, HOFFMANN-LA ROCHE AG, Grenzach) enthalten.

Das Abdomen wird bei der Empfängeroperation durch eine mediane Laparotomie vom Xiphoid bis zur Symphyse eröffnet. Das Xiphoid wird mit einer KOCHER-Klemme gefaßt und nach cranial gezogen. Mit speziell angefertigten Haken aus starkem Draht werden die Bauchdecken nach lateral weggehalten. Die Präparation beginnt mit der Durchtrennung der hepatogastrischen Bänder, der kleine retrogastrisch gelegene Lobus caudatus wird mobilisiert. Das gesamte Darmkonvolut wird nun in eine dünne Klarsichtfolie eingewickelt, um Austrocknung und Temperaturverlust zu vermeiden. Es ist wichtig, daß das Intestinum zwar nach links verlagert, aber in der Abdominalhöhle verbleibt, so daß kein Zug auf die Mesenterialwurzel ausgeübt wird. Die Mobilisation der subhepatischen V. cava wird analog der Spenderoperation durchgeführt. An der Leberpforte wird die A. hepatica dargestellt, ligiert und durchtrennt. Der Gallengang wird lebernah durchtrennt unter Schonung des ihn umgebenden Bindegewebes.

Im Ligamentum hepatooesophageale ist konstant ein Gefäßbündel vorhanden. Dessen Arterie kann in manchen Fällen die A. hepatica ersetzen: die sorgfältige Versorgung dieses Gefäßes ist obligat. Der Leberhilus wird freipräpariert und die linke V. phrenica doppelt ligiert oder koaguliert, der nahe verlaufende N. vagus sollte durch vorsichtiges Koagulieren geschont werden. Durch seitliches Hochhalten der Leber können deren bandhafte Verbindungen mit dem Zwerchfell durchtrennt werden. Die Skelettierung der Empfängerleber ist damit beendet und ein Zügel wird um die suprahepatische V. cava gelegt. Vor Abklemmen der Gefäße werden dem Tier ca. 2 ml PPF infundiert, um den Kreislauf aufzufüllen. Dann wird als erstes die V. cava subhepatica abgeklemmt, möglichst distal bei der Einmündung der Nierenvenen, um einen langen Gefäßstumpf zu erhalten; anschließend Abklemmen der Pfortader und zuletzt der suprahepatischen V. cava in spezieller Weise: mit Hilfe des Zügels wird die Leber caudalwärts gezogen, die V. cava und das Centrum tendineum wird gestreckt und eine kleine SATINSKY-Gefäßklemme unter Mitnahme des Centrum tendineum an die suprahepatische V. cava angelegt. Der Blutverlust kann durch diese Reihenfolge am geringsten gehalten werden. Die Gefäße werden lebernah durchtrennt und die Leber entnommen.

Die Spenderleber wird nun aus dem Konservierungsbad entnommen und orthotop in den Empfänger plziert. Die Operationsplatte wird um 180° gedreht, so daß der Operateur von cranial auf den Situs blickt. Zur Anastomose der suprahepatischen V. cava wird zunächst eine intraluminal gestochene Haltenaht mit 7 x 0 Prolene links angebracht und verknötet. Der Haltefaden wird mittels einer Klemme gespannt. Mit einer weiteren Naht wird dann von rechts beginnend die Hinterwand intraluminal fortlaufend genäht. Das lebereigene Gefäßende soll dabei möglichst doppelt unter Mitnahme des Zwerchfellansatzes gefaßt werden, um Eversion und Festigkeit zu erreichen. Die Vorderwand wird mit einer einfachen überwendlichen fortlaufenden Naht von links nach rechts anastomosiert. Spätere Korrekturen an dieser Anastomose sind kaum mehr möglich, die Gefahr einer Stenose ist bei dieser Anastomose jedoch am wenigsten zu befürchten.

Als nächster Schritt erfolgt die Anastomose der V. portae. Die Operationsunterlage wird wieder zurückgedreht, der Operateur blickt wieder von caudal auf den Situs. Es hat sich bewährt, daß zur Naht beide Gefäßstümpfe in einer gemeinsamen Klemme festgehalten sind. Dazu wird mit einer eng gebogenen Pinzette das Gefäß des Spenders an den Stumpf des Empfängergefäßes angelegt, mit der Pinzette beide Stümpfe gefaßt und dann mit einer im Schaft rechtwinklig gebogenen Mosquitoklemme gefaßt. Durch die Form der Klemme

werden die Gefäßstümpfe in einer gut zugänglichen Form gehalten. Die Gefäßlumina werden mit dem BARRAQUER-Nadelhalter (AESKULAP, Tuttlingen) dilatiert, eventuell auch mit heparinisierter Kochsalzlösung gespült. Als Nahtmaterial dient 8.0 Prolene. Die erste Ecknaht wird rechts gesetzt, die zweite Naht entsprechend links; die Haltefäden werden mit YASARGIL-Mikrogefäßklemmen gehalten und gespannt. Mit dieser zweiten Naht wird nun zuerst die Vorderwand überwendlich genäht und mit dem freien Ende der rechten Halte-naht verknotet. Die halbseitig genähte Anastomose wird nun wieder mit der erwähnten Pinzette gefaßt, so daß das distale Gefäßlumen verschlossen ist und der Pfortaderstumpf des Empfängers mit einer speziell geformten Klemme gefaßt und um 180° gedreht werden kann, so daß die Rückwand vorne zu liegen kommt. Die Haltefäden werden neu in Position gebracht und ausreichend gespannt, die Lumina nochmals vorsichtig dilatiert und angespült und die Hinterwand ebenfalls überwendlich genäht. Nach Fertigstellung der Anastomose wird das Gefäß wieder zurückgedreht und die Klemme langsam eröffnet. In der Regel ist die Anastomose nach wenigen Augenblicken blut trocken und die Leber perfundiert. Jetzt wird die SATINSKY-Klemme am Zwerchfell entfernt. Die anhepatische Phase des Empfängers sollte 20 Minuten nicht wesentlich überschreiten.

Die Anastomose der subhepatischen V. cava ist technisch am einfachsten, da große Lumina und ausreichend lange Gefäßstümpfe zur Verfügung stehen. Zuerst werden mit 7.0 oder 8.0 Prolene Eck- und Haltefäden angebracht, dann die Hinterwand links beginnend intraluminal genäht. Hat man die rechte Ecknaht erreicht, sticht man aus und verknotet mit dem freien Ende der rechten Haltenaht. Sodann wird die Vorderwand überwendlich fortlaufend von rechts nach links mit demselben Faden genäht. Durch dieses Vorgehen erübrigt sich ein Umsetzen der Haltefäden, wodurch Zeit gespart wird. Nach Komplettierung der Anastomose wird zuerst die lebernahe Klemme gelöst, das Gefäß füllt sich langsam retrograd und die Anastomose wird schnell dicht. Mit dem Öffnen der letzten, leberfernen, Klemme wird die normale hämodynamische Situation wieder hergestellt.

Zur Anastomose des Gallenganges wird das Teflonröhrchen in den Empfängergallengang eingeführt, Spender- und Empfängergallengang mit zwei Einzelknopfnähten adaptiert und zuletzt das mobilisierte große Netz um den Gallengang gelegt.

Abschließend werden alle Anastomosen überprüft und das Abdomen mit einer fortlaufenden, einreihigen und allschichtigen Naht (Vicryl 3x0, ETHICON, Hamburg) geschlossen.

Die intraoperativ gegebene Menge Plasma richtet sich nach dem Blutverlust. Mehr als 4 ml PPF sollten nicht gegeben werden,

da sonst zu große Hämodilution die Blutgerinnung verschlechtert. In notwendigen Fällen kann von einem Tier des gleichen Inzuchtstammes gewonnenes Frischblut gegeben werden.

Nach der Operation kommen die Tiere in Einzelkäfigen unter Infrarot-Wärmestrahler, haben jedoch sofort Zugang zu Wasser und Nahrung.

2.3.4 Problematik bei der Reanastomosierung der Arteria hepatica

Über die Notwendigkeit der Reanastomosierung der A. hepatica bei der Ratte gibt es Untersuchungen von HALLER (1973). Er isolierte bei Versuchstieren die Leber vollständig von jeder arteriellen Versorgung und durchtrennte auch sämtliche Bindegewebsbrücken, so daß sich das Organ nur noch an den venösen Gefäßen - infra- und suprahepatischer V. cava inferior und V. portae - und dem Gallengang fixiert frei im Abdomen befand. Die Situation entspricht also dem Zustand nach orthotoper Implantation. Die Tiere überstanden den Eingriff und die langsame Neuausbildung einer arteriellen Zirkulation wurde arteriographisch kontrolliert. Nach 14 Tagen war die Leber durch Neueinsprossung von Verwachsungen her wieder

arteriell versorgt, die Peripherie schien erst nach 21 und mehr Tagen wieder arterielles Blut zu erhalten. Sowohl vom makroskopischen Aspekt bei Kontroll-Laparotomien und aufgrund fortlaufender Transaminasenbestimmung ergab sich kein Hinweis auf eine Parenchymschädigung. In einer späteren Untersuchung desselben Autors (V. HALLER, 1978) wurde 2, 5, 7, 16 und 36 Tage nach der Desarterilisation der Sauerstoffpartialdruck an der Leberoberfläche und die Transaminasen ermittelt. Ebenso wurden über die Aorta Arteriographien des Leberstromgebiets und Probeentnahmen zur histologischen Untersuchung des Lebergewebes vorgenommen. Die biochemischen Serumparameter änderten sich wenig und blieben immer in einem Bereich knapp oberhalb der Norm. Die Werte des Partialdrucks stiegen im Verlauf signifikant an. Die angiographischen Serienuntersuchungen bewiesen, daß sehr schnell vom 2. Tag an kleinste Gefäßeinsprossungen vom Narbengewebe des Hilus her in die Leber einsprossen. Vom fünften Tag an konnte man kleine Bündel von Arterien erkennen, die von der kleinen Magenkurvatur in den Leberhilus kommen, einsprossen und die Leber in den zentralen Gebieten minimal arteriell versorgten. Am 36. Tag war noch keine komplette arterielle Wiederversorgung der Leber festzustellen, aber feine Gefäße zeigten sich fast bis in die Peripherie wieder angefüllt.

Die Untersuchungen von HALLER zeigen also, daß die Rattenleber für zehn oder mehr Tage bis zur Wiedereinsprossung

neuer Gefäße bestehen kann, ohne größeren Schaden zu erleiden. Eine mögliche Erklärung wären eine bessere Utilisation des Sauerstoffes aus der Pfortader oder anoxymbiotische Fähigkeiten des Lebergewebes.

ENGEMANN et al. (1982) zweifelt aufgrund seiner Experimente den physiologischen Wert eines Transplantationsmodells ohne Reanastomosierung der A. hepatica an. In einem Vergleich zwischen rearterialisierten und nicht rearterialisierten transplantierten Rattenlebern zeigte er einen Anstieg der Überlebensrate an einer syngen Kombination von 45 auf 80 % bei den Tieren mit rearterialisiertem Transplantat. Ferner verbesserten sich die histologischen Befunde dieser Gruppe: Fibrose und massive periportale Infiltrationen waren bei Rearterialisierten Transplantaten nicht mehr nachzuweisen. Wider Erwarten zeigten die nicht-rearterialisierten syngenen LEWIS-Ratten bei einem Test am 25. Tag nach Transplantation eine starke zellvermittelte in vitro-Reaktivität gegen LEWIS-Fibroblasten in Blut, Milz, peripheren und Mesenteriallymphknoten und PEYER'schen Plaques. Bei rearterialisierten syngen LEWIS-Empfängertieren war dagegen bei diesem Test die zellvermittelte Zytotoxizität in allen lymphatischen Geweben auf Null reduziert. Ebenso schließen die Autoren auf eine spezifische Toleranz in der allogenen Kombination BN LEWIS. Hier überlebten nur die Tiere mit rearterialisiertem

Transplantat; (in einer Aufstellung von ZIMMERMANN (1982) werden dagegen die LEWIS-Empfänger von BN-Lebern als Langzeitüberleber aufgeführt, obwohl keines der Transplantate rearterialisiert worden war). Bei ENGEMANN et al. tolerierten vier Langzeitüberleber der rearterialisierten BN → LEWIS-Gruppe spenderspezifische BN-Hauttransplantate unbegrenzt, die am 50. Tag nach der Lebertransplantation zusätzlich transplantiert worden waren. Hauttransplantate eines dritten Stammes (F 344) wurden dagegen in normaler Weise nach durchschnittlich zwölf Tagen von diesen Tieren abgestoßen.

So wird also von ENGEMANN et al. die Reanastomosierung der A. hepatica bei der orthotopen Rattenlebertransplantation als notwendig erachtet. Nur wenn Veränderungen nicht-immunologischer Art nach orthotoper Lebertransplantation im isogenen Modell verhindert würden, könnten die immunologischen und morphologischen Parameter nach allogener Transplantation erfolgreich studiert werden.

2.4 Technik der Probeentnahme und Blutabnahme

Bei den Versuchsreihen 1 und 2 wurde den transplantierten Tieren in drei- oder sechstägigem Abstand Gewebeproben der Leber zur histologischen Untersuchung entnommen.

Die Tiere wurden mit Äther narkotisiert und vor dem Beginn der Gewebsentnahme das Blut (tail blood) zur routinemäßigen Bestimmung ausgewählter Serumwerte abgenommen. Die Blutentnahme vor operativen Manipulationen war obligat, um vergleichbare Serumwerte zu erhalten.

Zur Blutentnahme wurde den narkotisierten Tieren ein kleines Stück vom Schwanz mit dem Skalpell abgetrennt und ca. 1 ml des aus dem Querschnitt frei abtropfenden Blutes in einem Eppendorf-Hütchen aufgefangen. Das Blut wurde dann zentrifugiert, das überständige Serum abpipettiert und entweder sofort untersucht oder zur späteren Untersuchung tiefgefroren. Die Blutung am Schwanz wurde mit einer Ligatur versorgt und die Wunde mit Nobecutan-Spray^R geschützt. Die Funktion der transplantierten Leber wurde mit der Verlaufsbestimmung des Bilirubins, der Alkalischen Phosphatase (AP), der γ -Glutamyl-Transpeptidase (γ -GT) und der Transaminasen (GOT und GPT) überwacht. Bei den mit Ciclosporin A behandelten Tieren der Reihe 2 wurde zusätzlich die Nierenfunktion mit der Bestimmung des Kreatinins und des Harnstoffs im Serum kontrolliert.

Nach der Blutentnahme wurde zur Probeentnahme die Laparotomiewunde ausführlich mit Batticon^R desinfiziert und das Abdomen im Verlauf dieser alten Wunde wiedereröffnet.

Fibrinöse Verklebungen der transplantierten Leber wurden vorsichtig gelöst und der freie Lappenrand des Organs dargestellt. Nach Inspektion des ganzen Organs wurde dann von geeigneter Stelle am Rand eines Lappens ein repräsentatives keilförmiges Stück excidiert und sofort in 10%ige Formalinlösung verbracht. Eine Blutstillung der Excisionwunde der Leber wurde mit vorsichtigem Kauterisieren und Einlegen von Fibrinschwämmchen erreicht. Nach der Inspektion des übrigen Abdomens wurde die Wunde mit 4.0 Vicryl wieder verschlossen, wobei besonders auf eine genaue Adaption der gereinigten Wundränder geachtet wurde, um einer Infektion vorzubeugen. Zum Ende des Eingriffs wurde den Tieren 50 mg Totocillin (gelöst in 3 - 4 ml Humanalbumin) zur antibiotischen Prophylaxe intravenös über die Penisvene verabreicht.

Mit diesem Vorgehen konnten Probeentnahmen in drei- oder sechstägigem Abstand vorgenommen werden, ohne daß Wundinfektionen beobachtet wurden.

Die Gewebeproben wurden im Pathologischen Institut der Universität München nach Standardverfahren aufbereitet und von Prof. J. M. GOKEL beurteilt.

2.5 Technik der Feinnadel-Aspirationsbiopsie

Die Feinnadel-Aspirationsbiopsie der transplantierten Lebern wurde in den Versuchsreihen 1 und 2 entweder dreitägig oder täglich blind perkutan oder anlässlich einer Probeentnahme unter Sicht bei geöffnetem Abdomen vorgenommen.

Punktiert wurde mit Spinalnadeln (BECTON-DICKINSON, Quincke-Schliff, B-D 25 G 3 1/2) und das Aspirat in 2 ml HANK'scher Lösung gelöst. Zur Blindpunktion wurden die Tiere mit Äther narkotisiert und nach Palpation der Leber und Desinfektion der Region perkutan eingegangen.

Bei der intraoperativen Punktion unter Sicht anlässlich einer Probeentnahme wurde eine fast immer zu beobachtende geringe Nachblutung der Einstichstelle durch Kauterisieren oder mit Fibrinschwämmchen gestillt. Das Aspirat in HANK'scher Lösung wurde anschließend bei 4800 Umdrehungen für drei Minuten cytozentrifugiert. Die getrockneten Cytozentrifugate wurden nach MAY-GRÜNWALD gefärbt und dann mikroskopisch beurteilt. Zur Errechnung des "Inkrements" (Differenz der Zellen gleicher Art des peripheren Blutes von denjenigen des Aspirationspräparates) wurde auch immer in gleicher Sitzung mit der Feinnadel-Aspirations-Biopsie ein Blutaussstrich zur Bestimmung des Differentialblutbildes angefertigt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Operationstechnische Erfahrungen

Der einwandfreie Zustand des Transplantats ist Grundvoraussetzung für einen Operationserfolg. Wichtig hierzu sind eine angemessene Ruhephase vor der Explantation nach den Manipulationen der Skelettierung, ferner eine sicher luftfreie Perfusion, und eine kürzestmögliche warme Ischämie-Zeit. Für die Empfängeroperation seien als wichtige Punkte die spannungsfreie und wärmekonservierende Lagerung des Darmkonvoluts innerhalb der Abdominalhöhle, die Kürze der Abklemm-Phase und damit möglichst rasche Revaskularisation des Transplantats und die sorgfältige Rekonstruktion des Ductus choledochus hervorgehoben.

Nur wenn Komplikationen aufgrund technischer Fehler (z. B. aufsteigende Cholangitiden, mechanische Cholestase, embolierte infarzierte Gewebsbereiche) weitgehend ausgeschlossen werden können, ist der Aussagewert des Modells der Rattenlebertransplantation in immunologischer Hinsicht erhalten.

3.1.1 Die Explantation

Das zur Implantation vorgesehene Organ sollte in bestmöglichem Zustand sein, andernfalls würde das Empfängertier vielleicht die Risiken der Operation selbst überstehen, aber nach kurzer Zeit am Versagen des in mangelhaften Zustand implantierten Organs verloren werden. Schon bei der Präparation und Skelettierung der Spenderleber ist so gewebeschonend und sanft wie nur möglich vorzugehen. Die anatomische Beschaffenheit der Rattenleber mit ihrer Untergliederung in separate Läppchen führt leicht zur Dislokation einzelner Läppchen mit Verdrehungen der versorgenden Stiele und nachfolgender Kongestion und Perfusionsunregelmäßigkeiten. Nach erfolgter Skelettierung sollte deshalb das Organ wieder in seine natürliche anatomische Position gebracht werden, mit reichlich nassen Kompressen gut befeuchtet werden und die weite quere Incision des Abdomens am besten mit scharfen Klemmen provisorisch wieder adaptiert werden. Auf diese Weise gestattet man dem Organ, sich vor der Explantation von all den Manipulationen der Freipräparation zu erholen. In dieser Phase der Ruhe bietet es sich an, den Spendermechanismus mit einer einmaligen intravenösen Gabe von 2 ml PPF oder HA 5% und 20 IE Heparin zu antikoagulieren.

Bei der Perfusion muß das Organ sofort und vollständig seine ockerbraune Eigenfarbe annehmen. Werden umschriebene Bezirke mangelhaft perfundiert, kann durch eine Umlagerung des betreffenden Lappens während des Perfusionsvorgangs noch eine Besserung erreicht werden. Das Einspülen von Luftbläschen und Setzen von Luftembolien ist sorgsamst zu vermeiden, es führt später nach Implantation unweigerlich zu ischämischen Nekrosen der betroffenen Bezirke. Die in jüngster Zeit geübte Praxis einer nur einmaligen Perfusion mit 5ml PPF oder HA mit 10 IE Heparin erwies sich gegenüber der früher praktizierten zusätzlichen Vorspülung mit 5 ml Ringerlactat und dann erst der eigentlichen Plasma-perfusion als ausreichend; die einmalige Perfusion kann ohne Spritzenwechsel durchgeführt werden und damit fällt eine wichtige Ursache potentieller Luftembolien fort. Die Druckentlastung im System durch einen Entlastungsschnitt in die caudale V. cava und Aorta muß sofort nach Perfusionsbeginn erfolgen, um durch zu hohen Perfusionsdruck erzeugten Ödemen der Leber mit konsekutiven Perfusionsdefekten vorzubeugen. Der Kolben der Perfusionsspritze muß sich mit immer konstantem leichtem Widerstand schieben lassen. Die zur Kompensation der hypothermen Zellschwellung zugrundeliegenden Gedankenmodelle und dafür verwendete Perfusionslösungen seien nur kurz erwähnt: während einige Autoren (DOWNES et al., 1973)

die Verhinderung der Zellschwellung durch die Hyperosmolarität der Lösung für den entscheidenden Mechanismus halten, betrachten andere (COLLINS, 1976) die Verhinderung des passiven Ionenstroms durch Lösungen vom intracellulären Typ als Hauptmechanismus. Da im hier beschriebenen Modell eine möglichst kurze Phase der Hypothermie mit sofortiger Implantation des perfundierten Organs angestrebt wird und Unterschiede in der Perfusionslösung vor allem im Hinblick auf experimentell gewollte lange Konservierungszeiten von Relevanz sind, genügt im vorliegenden Modell Perfusion mit PPF oder HA.

Bei der Entnahme des perfundierten Spenderorgans verhilft eine überlegte Schnittführung bei der Durchtrennung der Gefäße vor Herausnahme zu bestmöglichen anatomischen Verhältnissen bei späterer Anastomosierung der Gefäßstümpfe während der Implantation. Die Inzision zur Perfusion der Pfortader sollte genau über der Einmündung der V. lienalis vorgenommen werden, so daß nach erfolgter Perfusion bei Durchtrennung der Pfortader in Fortführung der Inzision die Einmündung der V. lienalis mit einbezogen werden kann, um das Gefäßlumen der ohnehin meist kleinkalibrigen Pfortader möglichst weit zu gestalten. Selbst bei Größenunterschied zwischen Spender- und Empfängertier und damit zu erwartenden Unterschieden in den Lumina sich entsprechender Gefäße kann die subhepatische V. cava immer befriedigend anastomosiert werden, weil gegebenenfalls auftretende Lumenunterschiede der gut zugäng-

lichen und langen Gefäßstümpfe durch Raffung gut zu korrigieren sind. Die suprahepatische V. cava wird mit einem Scherenschlag durchtrennt, der eine großzügige Zwerchfellmanschette an dem Stumpf beläßt. Die eigentliche Präparation dieses Gefäßstumpfes wird im Eiswasserbad vorgenommen. Bei der Herausnahme der Leber und dem Verbringen in das Eiswasserbad sollte auf die Beibehaltung der anatomischen Position der einzelnen Lappen geachtet werden; so wird die spätere orthotope Platzierung in dem explantierten Empfängertier und die darauf folgende Ausführung der Anastomosen erleichtert. Die Zeit vom Beginn der Perfusion bis zur erfolgten Lagerung der Leber im Eiswasserbad soll kurz gehalten werden, denn das Organ befindet sich innerhalb dieser Spanne in einer normothermischen Hypoxie mit dem Risiko irreversibler Zellschädigung. Aus früheren Versuchen ist bekannt, daß das Leberparenchym, über 15 Minuten bei 37° C ohne normoxischer Perfusion belassen, einen irreversiblen Schaden erleidet.

Nach Inversion der Leber in Eiswasser wird der Gefäßstumpf der suprahepatischen V. cava präpariert. Die Zwerchfellmanschette muß fast immer verkleinert werden. Läßt das Empfängertier ein Gefäßlumen etwa gleicher Größe erwarten, so kann eine großzügige Manschette belassen werden. Rechnet man mit einem größeren Lumen des suprahepatischen V. cava Empfängerstumpfes, so kann mit fast vollständiger Entfernung

der Manschette das Lumen des Spendergefäßes zum größtmöglichen Durchmesser gebracht werden. Allerdings verliert man mit Wegfallen der Manschette auch eine hilfreiche Abdichtung dieser später weitgehend unzugänglichen Anastomose. Bei adäquater Nahttechnik legt sich das belassene Gewebe des Centrum tendineum und der angrenzenden Zwerchfellmuskulatur zirkulär um die Anastomosennaht. Zuviel belassenes und vor allem ausgefranztes Gewebe fällt beim Nähen leicht zwischen die Naht und legt sich intraluminal, was später zu Thrombose und Embolie führt. Nach Präparation stellt man das Lumen noch einmal abschließend mit zwei Pinzetten dar und überprüft den Stumpf auf bisher übersehene Einmündungen kleinerer phrenischer Venen, die ohne die Korrektur durch erweiterte Excision nach der Revaskularisation des Transplantats zu im ersten Moment unerklärbaren, exzessiven und schwer oder nicht mehr zu stillenden Blutungen der oberen Anastomose führen können. Bei allen Präparationsschritten am Stumpf der suprahepatischen V. cava sollte man auf sorgfältige Schonung des Gefäßendothels und der oft hauchdünnen Rückwand des Gefäßes achten.

Wie in umfangreichen Versuchen ermittelt (ZIMMERMANN, 1977), so ist die ideale Temperatur des Eiswasserbades zwischen 4° und 11 °C. In diesen Versuchen wurde eine schnelle Implantation erstrebt und die transplantierte Leber nahm bei einer maxi-

malen Liegedauer von einer Stunde im Eiswasserbad dieses Temperaturbereiches ihre Funktion sofort wieder auf.

3.1.2 Die Empfängeroperation

Im günstigsten Fall wählt man das Empfängertier 20 Gramm schwerer als den Spender. Bei Ratten gleichen Gewichts verschiedener Stämme existieren durchaus Unterschiede in der Größe und Beschaffenheit der Gefäße, was natürlich Berücksichtigung finden sollte. Um in etwa gleiche Gefäßdurchmesser und damit technisch gut durchzuführende Anastomosen erwarten zu können, wird man z. B. die Leber eines ca. 20 g schwereren DA-Spendertieres mit bekannt zarteren und kleineren Gefäßen auf ein geringfügig leichteres, aber mit erfahrungsgemäß robusten und großlumigen Gefäßen ausgestattetes BN-Tier verpflanzen. In Fällen dieser Art besitzt der Ausgleich artspezifischer Gefäßunterschiede in Größe und Beschaffenheit Vorrang vor zumeist eher geringfügigen Unterschieden in der Größe der Leber. Wählt man ein Empfängertier mit bedeutend größeren, z.B. doppeltem Lumendurchmesser, so muß man mit größten technischen Schwierigkeiten bei der Anastomosierung rechnen. Dies gilt selbst dann, wenn eine Adaption durch geschickte gleichmäßige Raffung der Spendergefäße mit Stenosierungen gelänge.

Bei der Operation selbst gilt es einige Punkte zu beachten, die zu einem erfolgreichen Gelingen beitragen.

Präparation bis zur Explantation der Empfängerleber

In dieser Phase soll vor allem die Wichtigkeit der einwandfreien Lage der Infusion betont werden. Nur so kann bei Bedarf schnell Volumen substituiert werden und die zur Vermeidung intraoperativ entstehender Thrombosen notwendige Heparinisierung vor Beginn der Abklemm-Phase erfolgen. Entscheidend ist das Einwickeln des Darmkonvoluts in Klar-sicht-Plastikfolie unter strikter Vermeidung jeglichen Zugs auf die Mesenterialwurzel und sorgfältiger Lagerung innerhalb der Abdominalhöhle. Die Einhaltung dieser Regeln fällt oft leichter, wenn zur Transplantation vorgesehene Tiere tags zuvor nur noch Wasser erhalten und das Konvolut der Darmschlingen dadurch leer und gasfrei und weniger voluminös wird.

Die Abklemm-Periode

Nach der Explantation der Empfängerleber bereitet man das Bett für die orthotope Plazierung der Spenderleber: durch eiskühlte Tupfer werden die Branchen der SATINSKY-

Klemme unterlegt und damit der Spenderstumpf der suprahepatischen V. cava aus der Tiefe der Zwerchfellkuppel angehoben; vorher schon wurde durch günstige Fixierung der SATINSKY-Klemme ein leichter Zug caudalwärts auf das Zwerchfell eingerichtet, der den oberen Cavastumpf zudem besser zugänglich macht. Bei der Anastomose der suprahepatischen V. cava sollte unbedingt sofortige Dichtigkeit erstrebt werden, weil hier spätere Korrekturen schwer oder kaum mehr möglich sind. Im Zusammenwirken mit einer gut präparierten Zwerchfell-Dichtungsmanschette und festem Zug auf der fortlaufenden Naht – hier ist am wenigsten die Gefahr einer Stenosierung gegeben – ist eine zuverlässige Anastomose garantiert. Wenige Stiche vor der Fertigstellung dieser Anastomose empfiehlt sich eine abschließende Spülung mit heparinisierter Kochsalzlösung, um das Gefäß luftleer zu bekommen und nicht nach Öffnen der Klemmen eine sofortige und oft massive Luftembolie in den rechten Vorhof zu riskieren. Sollte es doch zu Anastomoseninsuffizienz kommen, so liegen die schlecht genähten Stellen meist in der Nähe der Eckfäden. Schlechte Ausführung der suprahepatischen V. cava – Anastomose ist nicht nur fatal wegen der schlechten Zugänglichkeit und daher kaum vorhandenen Korrekturmöglichkeit, sondern vor allem wegen der nur hier vorhandenen Gefahr der massiven Luftembolie durch den Sog des

rechten Herzens mit irreversiblen Herzstillstand und Exitus letalis. Korrekturversuche sollten daher nicht mit Umstechungs-ligaturen und Nahtmaterial unternommen werden, sondern unter nur sanftem Zug der Leber caudalwärts mit der Applikation von Mikrogefäßclips.

Wichtige Schritte bei der Pfortaderanastomose stellen die Bougierung der Stümpfe mit den Branchen des Nadelhalters dar und bei dieser Anastomose mehr als bei allen anderen eine tadellose Lage der Ecknähte. Daß bei der hier beschriebenen Technik eine zweifelsfreie Unterscheidung zwischen Vorder- und Hinterwand vor jedem Stich notwendig ist, sei besonders für das Gelingen hervorgehoben. Während der möglichst kurz zu haltenden anhepatischen Phase, in deren Verlauf die Pfortader abgeklemmt und das gesamte Splanchnikusgebiet gestaut ist, muß die noch nicht revaskularisierte Leber kühl gehalten werden, um durch die Hypothermie Zellschädigungen möglichst gering zu halten. Bei zügiger Fertigstellung der zur Revaskularisation notwendigen Anastomosen genügt zur Aufrechterhaltung einer Hypothermie des Transplantats das Belegen mit Eisswasser-getränkten Kompressen. Die zusätzliche intermittierende Befeuchtung mit Eisswasser läßt die Körpertemperatur des Empfängertieres leicht in Bereiche unter 28° C sinken und wurde deshalb verlassen.

Mit gut genähten Anastomosen wird bei Öffnen der Pfortaderklemme und Entfernung der SATINSKY-Klemme das nun revaskularisierte Organ sofort gleichmäßig und in allen Bereichen bis

zur Peripherie durchblutet, nimmt eine zunächst rot-bläulich dunkle Farbe an und erholt sich innerhalb von wenigen Minuten, was sich in normaler heller rötlich-rosa Färbung des gut durchbluteten Parenchyms bemerkbar macht. In dieser Phase wird ca. 1 ml der Infusion appliziert. Der gestaute Darm kehrt sofort nach dem Öffnen der Pfortaderklemme und nicht stenosierender Anastomose der V. portae zu seiner rosigen Farbe zurück.

Vom Ende der anhepatischen Phase bis zum Verschluß des Abdomens

Mit dem Ende der Clampingzeit sollen alle Bemühungen auf eine rasche Wiedererwärmung des Empfängerorganismus gerichtet sein. Eine spezielle Wärmelampe und warme Bauchlappen helfen darin, durch eine Lockerung des cranialen Zugs auf das Xiphoid wird der frisch implantierten Leber optimale Geborgenheit in ihrer natürlichen Loge gewährt. Für die noch fehlenden Anastomosen der subhepatischen V. cava und des Gallengangs ist eine Luxation der Leber aus ihrer schützenden Lage meist vermeidbar oder - so nötig - möglichst kurz und schonend vorzunehmen.

Die Anastomose der subhepatischen V. cava ist die am technisch einfachsten und meist problemlos. Der Empfängerstumpf des Gallengangs kann vor der Anastomosierung noch mit Kochsalz angespült werden, wichtig ist ein nicht-torquierter Spenderstumpf vor endgültiger Adaption und Sicherung der Stümpfe mit ein oder zwei Nähten. Zur Ernährung durch Kapillareinsprossung wird das mobilisierte Große Netz um den anastomosierten D. choledochus geschlungen. Dabei ist eine Stenosierung mit möglicher nachfolgender Ileus-Bildung des Duodenums durch zu starken Zug am Netz zu vermeiden.

Nach dem Verschluß des Abdomens werden die Tiere noch für ca. eine Stunde in ihren Käfigen mit einer Infrarot-Wärmelampe bestrahlt. Rektale Kontrollen der Körpertemperatur zeigten eine Rückkehr in den Normbereich ca. 30 Minuten post op. Die lange Aufwachzeit aus einer Äthernarkose ist erwünscht, um die Anastomosen in dieser frühen postoperativen Phase nicht durch die oft vehemente Mobilisation der Tiere im Exzitationsstadium unnötig zu gefährden. Respiratorischen Problemen in der Aufwachphase durch die exzessive Bronchialschleimbildung als unangenehme Nebenwirkung des Äthers wird vorgebeut durch ein intramuskuläres Depot von Atropin einmalig (0,15 mg) gegen Ende der Operation.

Die jüngst geübte Praxis des Zusatzes von 20 µg Dobutrex in die Infusion zur Stützung der Myokardfunktion brachte bisher keine negativen Erfahrungen.

3.2 Vergleich einer isogenen und einer allogenen Kombination

Zur genauen Beobachtung der Vorgänge um die Annahme oder Abstoßung eines Lebertransplantats wurden zuerst die beiden Extreme eines Spektrums mit fließenden Grenzen, nämlich die Toleranz oder die akute Abstoßung, nebeneinander gestellt.

3.2.1 Überlebenszeiten, Gewicht und Serumwerte

Nach isogener Transplantation lebten nach vier Monaten noch 80 Prozent der Tiere (siehe Abb. 2). Einige Tiere lebten länger als zwei Jahre, eine Zeitspanne, die der mittleren Lebenserwartung einer Ratte entspricht.

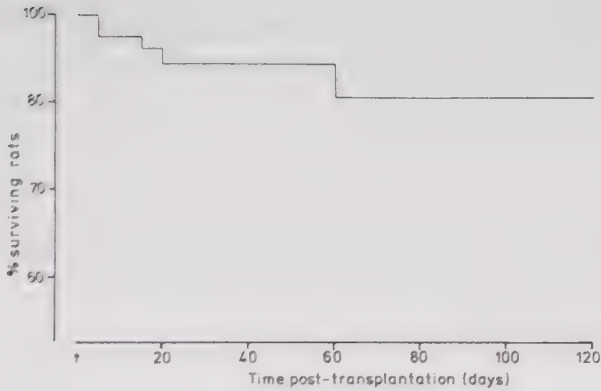


Abb. 2 Überlebende Ratten nach isogener Lebertransplantation

Die mittlere Überlebenszeit (MST) nach allogener Transplantation betrug dagegen 12,1 Tage ($n = 8$: kürzeste Überlebenszeit acht Tage, längste 15 Tage).

Die gemittelten Gewichtsverläufe der isogenen Kombination zeigten nach anfänglichem Gewichtsverlust eine zweiwöchige Stagnation. Um den 30. Tag nach der Transplantation war das Ausgangsgewicht wieder erreicht und blieb dann konstant auf diesem Niveau. Die Tiere, die an akuter Abstoßung starben, verloren bis zu ihrem Tod kontinuierlich Gewicht (Abb. 3).

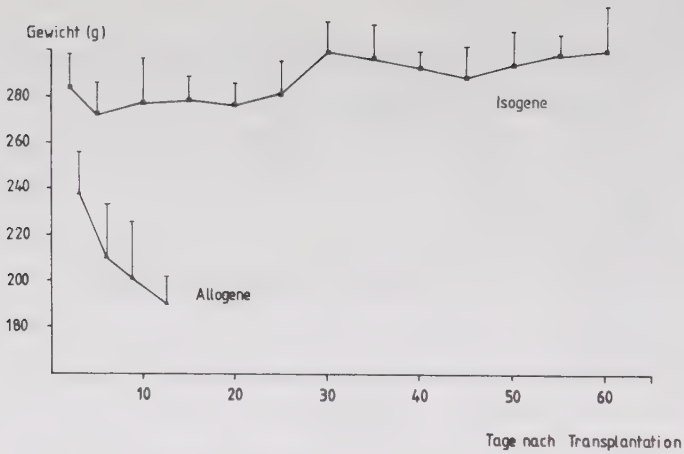


Abb. 3 Durchschnittlicher Gewichtsverlauf der isogenen und allogenen Kombinationen

Ein Maß für die Schädigung der transplantierten Leber stellten die Serumwerte der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT) und des Bilirubins dar. Die Kurven der Durchschnittswerte für GOT und GPT der isogenen Transplantatpaarungen zeigt Abb. 4.

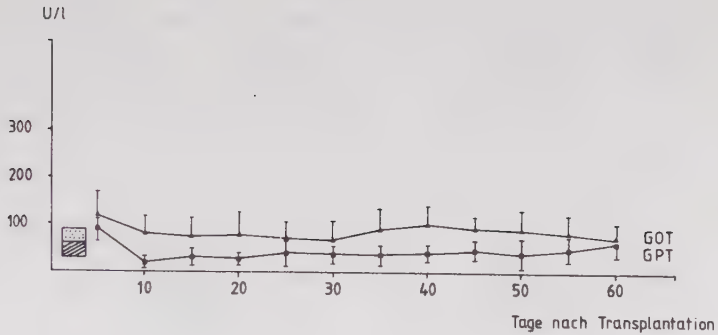


Abb. 4 Durchschnittswerte von SGOT / SGPT bei Empfängern isogener Transplantate. Die Normbereiche sind durch die Kästchen (schraffiert: GPT, gepunktet: GOT) dargestellt.

Über den ganzen Versuchszeitraum wie auch bei späteren Kontrollen bewegten sich die Werte im oberen Normbereich.

Die nicht gemittelten, einzeln aufgeführten Verläufe der acht Empfänger allogener Transplantate zeigt Abb. 5.

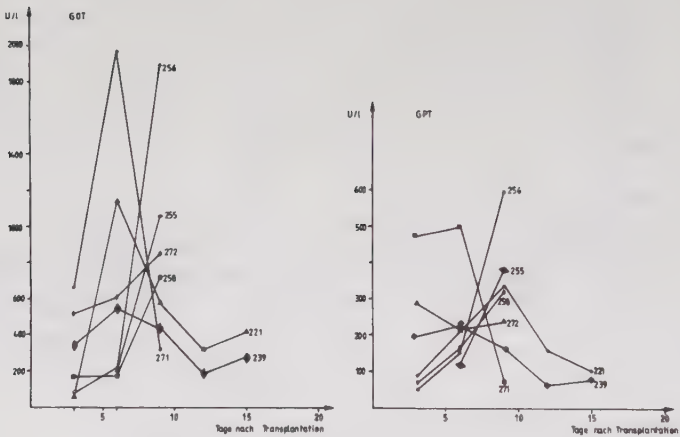


Abb. 5 Serum-Transaminasen-Verläufe nach allogener Lebertransplantation der Kombination DA $\rightarrow$ BN oder DA $\rightarrow$ LEWIS. Die Zahlen stehen für die jeweiligen Empfängertiere, die Normbereiche sind angegeben (schraffiert: GOT, gepunktet: GPT)

Bei der SGOT und analog dazu bei der SGPT lassen sich zwei Verlaufsformen unterscheiden: entweder ein kontinuierlicher Anstieg der beiden Enzyme in extrem hohe Bereiche bis zum Tod des Versuchstiers, oder nach einem Anstieg mit einem Gipfel ca. am neunten Tag ein praefinaler Rückgang der Werte fast bis zum Normbereich. In beiden Fällen ist die vehemente Abstoßung als akute Transplantathepatitis dokumentiert, in letzterer Verlaufsform kommt es praefinal nur zum Erliegen der Syntheseleistung der Leberzellen, die eine "Normalisierung" der Werte vortäuscht (vergleichbar den kaum erhöhten Transaminasewerten der Leberzirrhose im Stadium IV).

In der Abb. 6 sind die Verläufe des Serum-Gesamt-Bilirubins dargestellt. Die Empfänger isogener Transplantate besitzen über den ganzen Versuchszeitraum einen einheitlichen Verlauf im unteren Normbereich. In der allogenen Kombination steigen die Werte bis zum Tode kontinuierlich steil an bis zu Werten praefinal über 10 mg%.

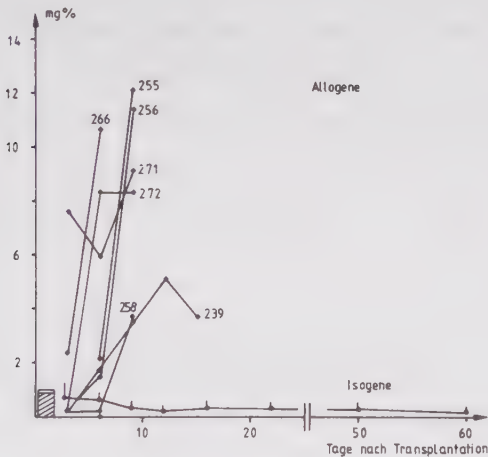


Abb. 6 Verlauf des Bilirubin-Gesamt im Serum isogen und allogenen transplantierten Ratten. Nach allogener Transplantation werden die Einzelverläufe gezeigt (die Zahlen stehen für die jeweiligen Empfängertiere); die Werte nach isogener Transplantation sind Durchschnittswerte mit der jeweiligen Standardabweichung. Der Normbereich ist schraffiert angezeigt.

3.2.2 Histologische Befunde und postmortale Untersuchung

Die Laparotomien und Gewebsentnahmen der Leber zur histologischen Verlaufsbeobachtung der isogenen und stark allo-genen Kombinationen erfolgte in den im Kap. 2.2. beschriebenen Abständen.

Alle transplantierten Tiere wurden nach ihrem Tod autopsiert und untersucht, gegebenenfalls wurden auch postmortal Gewebeproben der Leber zur histologischen Untersuchung entnommen.

Makroskopisch zeigten die transplantierten Lebern der isogenen Gruppe in den ersten sechs Tagen nach Transplantation keine Auffälligkeiten. Das Organ war immer in Farbe und Konsistenz normal, nicht geschwollen und zeigte keine oder wenig fibrinöse Verklebungen mit der Umgebung. Kein Aszites oder peritonitische Reizzeichen. Im weiteren Verlauf bis zum 60. Tag post Transplantation blieb dieser Befund immer gleich, nur in einigen Fällen verdickte sich die Leberkapsel bindegewebig. Das Leberparenchym blieb aber immer makroskopisch unauffällig.

Manchmal zu beobachtende periphere dreiecksförmige infarzierte Bereiche (Perfusionsdefekte infolge winziger Luftembolien) wurden komplikationslos demarkiert.

Histologisch sind bereits wenige Tage nach Transplantation Infiltrationen der Portalfelder mit Granulozyten und Lymphozyten festzustellen. Diese Veränderungen sind sehr diskret und über den ganzen Versuchszeitraum gleichförmig vorhanden. Darüber hinaus kommt es zu einer geringen Fibrosierung und septenartigen Verlängerung der Portalfelder mit zunehmender Versuchsdauer. Die Leberarchitektur ist immer unverändert erhalten, kein zirrhotischer Umbau, keine Einzelzellnekrosen. In einzelnen Fällen wurde eine geringe Vermehrung und Proliferation der Gallengänge in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums beschrieben, jedoch nie Destruktion der Gallengangsepithelien, Cholangitis oder Cholestase.

Bei der makroskopischen postmortalen Untersuchung des Abdomens der isogen transplantierten Tiere konnten keine Befunde erhoben werden, die abweichend vom Situs bei den Laparotomien waren: die Leber war stets unauffällig, kein Aszites, kein Ikterus, freie Abflußverhältnisse im Bereich der ableitenden Gallewege.

Anläßlich der Laparotomien zur Probeentnahme bei der stark allogenen Kombination bot sich im Verlauf makroskopisch folgendes Bild: am dritten Tag post transplantationem war das Organ unauffällig und von rosigem Aspekt, am sechsten Tag blieb der Organbefund ähnlich unauffällig, das Serum jedoch

war gelb verfärbt; am neunten Tag waren alle Transplantate dieser Gruppe blaß, leicht geschwollen und parenchymatös feinknotig umstrukturiert; in einigen Fällen wenig seröser Aszites im Abdomen; zu diesem Zeitpunkt veränderte sich auch das Fell der Tiere, sie wurden ikterisch, Serum und Urin nahmen eine dunkelgelbe bis bierbraune Verfärbung an; am zwölften Tag praefinal verstärkten sich diese Befunde dahingehend, daß die parenchymatösen Organveränderungen weiter zunahmen, die Transplantate jetzt fibrinöse Auflagerungen auf der geschwollenen Leberkapsel aufwiesen und der seröse Aszites massiv ausgeprägt war.

Bei der postmortalen Untersuchung der in vehementer Abstoßung verstorbenen Tiere bot sich immer dasselbe Bild: die Tiere waren deutlich abgemagert, das Fell erschien gesträubt und rüdig, die Haut war massiv ikterisch, das Abdomen wegen des Aszites aufgetrieben. Nach Eröffnung zeigte sich ein homogen feinknotig umstrukturiertes, muskatnußartig verändertes Lebertransplantat und massiv seröser bis blutig-seröser Aszites. Die ableitenden Gallewege waren unauffällig, sowie auch die übrigen Abdominalorgane, insbesondere die Milz und beide Nieren, keinen pathologischen Befund boten.

Mikroskopisch wurde in dieser schnell abstoßenden Kombination am dritten Tag nach Transplantation ein regulärer Parenchymaufbau gesehen. Die Portalfelder waren jedoch leicht verbreitert und entzündlich infiltriert durch Lymphozyten und lymphoide Zellen, sowie auch von neutrophilen Granulozyten; vereinzelt auch perivenös kleine entzündliche Infiltrate. Nicht festzustellen war eine Fibrose, auch keine Leberzellnekrosen, keine wesentliche Gallengangsproliferation, keine Cholangitis oder Cholestase. Am sechsten und neunten Tag war die Leberkapsel stark verbreitert durch eine chronisch granulierende Entzündung mit lebhafter Fibroblastenproliferation. Innerhalb des Leberparenchyms mäßiggradig und dann stark verbreiterte und miteinander konfluierende Portalfelder mit einem chronischen Ödem sowie einer zunehmend dichten entzündlichen Infiltration durch Lymphozyten und plasmazytoide Zellen, denen in geringerem Umfang auch neutrophile Granulozyten beigemischt waren. Gleichartige Zellinfiltrate auch in der Umgebung der Zentralvenen. Am neunten Tag kam zu der sehr dichten portalen lympho-plasmazellulären Infiltration eine Fibroblastenwucherung und eine Vermehrung der Gallengänge; auch in den Lebersinusoiden vermehrt Lymphozyten und Plasmazellen, sowie eine Aktivierung der Kupffer'schen Sternzellen.

Praefinal zeigte sich dann ein Lebergewebe mit stark verbreiterten Portalfeldern, die ineinander übergingen und dabei die Leberarchitektur umkehrten. Randförmig relativ scharf begrenzte und konfluierende anämische Parenchymnekrosen, daneben fleckförmige venöse Hyperämie. Die Portalfelder sehr dicht entzündlich infiltriert durch überwiegend Lymphozyten und Plasmazellen, sowie in geringerem Umfang auch durch neutrophile und eosinophile Granulozyten und Makrophagen. Die entzündlichen Infiltrate griffen über auf das benachbarte Leberparenchym, welches aufgesplittert wurde und Einzelzellnekrosen aufwies. Daneben zeigte sich eine Proliferation der Gallengänge, jedoch keine Cholangitis oder Cholestase.

3.2.3 Cytologie

Wie schon bei der Beschreibung der Technik der Feinnadel-Aspirations-Biopsie (Kap. 2.5) erwähnt, stellt die entscheidende Beurteilungsgröße für die Cytologie das Inkrement dar. Zu seiner Errechnung ist immer das periphere Differentialblutbild notwendig; wegen des grundsätzlichen Unterschieds des normalen Differentialblutbildes der Ratte vom menschlichen seien die Normwerte der Ratte hier vorgestellt (Tab. 2).

Lymphozyten	77 %
Granulozyten	
segmentkernige	18 %
stabkernige	bis 2 %
eosinophile	bis 1 %
basophile	bis 1 %
Monozyten	1 %

Tab. 2 Differentialblutbild der Ratte, Normwerte

Bei der Auswertung des peripheren Blutbilds der isogen transplantierten Tiere wurden in einzelnen Fällen Abweichungen von der Norm im Sinne einer Granulocytose bemerkt - bei den betroffenen Tieren war dieser Befund dann gleichmäßig über den Versuchszeitraum festzustellen; bei allen anderen Tieren war das periphere Blutbild im Bereich der Norm. Im Inkrement kam es bei allen Tieren von Anfang an zu einer dann persistierenden geringen Granulozytose und Lymphozytose, die auch noch bei Kontrollen nach dem hundersten Tag zu beobachten waren.

Das cytologische Bild der stark allogenen Kombination zeigte bei allen Tieren eine leichte persistierende Granulozytose im peripheren Differentialblutbild. Vorherrschende Zellen im Inkrement waren kurz nach der Transplantation (3. Tag) Granulozyten, denen sich im weiteren Verlauf zunehmend Monozyten zu-

gesellten (6. - 9. Tag), bis schließlich dann praefinal (12. Tag) Makrophagen, Monozyten, Plasmazellen und Eosinophile den überwiegenden Anteil der Zellen stellten.

3.2.4 Diskussion

Selbst nach der Implantation eines Organs eines erbgleichen, genetisch identischen isogenen Spenders sind diskrete Veränderungen des Transplantats im Empfänger festzustellen. Zeichen der Auseinandersetzung des Organismus mit dem neuen Organ sind ein geringer postoperativer Gewichtsabfall gefolgt von einer zweiwöchigen Stagnation bis sich der Verlauf ab dem 30. Tag wieder normalisiert. Morphologisch makroskopisch sind die Transplantate immer unauffällig. Die diskreten Veränderungen des isogenen Transplantats sind im Verlauf gleichbleibend und können laborchemisch, histologisch und cytologisch nachgewiesen werden; es besteht eine ausgezeichnete Korrelation zwischen ihnen. Eine diskrete persistierende Erhöhung der Serumtransaminasen geht einher mit wenige Tage nach Transplantation auftretenden und dann gleichförmig vorhandenen Infiltrationen der Portalfelder mit Granulozyten und Lymphozyten; auch cytologisch kommt es im Inkrement zu einer persistierenden geringen Granulozytose

und Lymphozytose. Für eine gesteigerte mesenchymale Tätigkeit spricht auch eine histologisch zu beobachtende geringe Proliferation der Gallengänge.

Der Verlauf einer akuten Abstoßung kann bei der voll allo-genen Kombination DA $\rightarrow$ BN (RT1^a $\rightarrow$ RT1ⁿ) gut dokumentiert werden. Serologisch zeigt der RT1ⁿ-Haplotyp der BN-Tiere wenig Kreuzreaktivität seiner Antigene der RT1.A-Region mit solchen anderer MHC-Allele (PALM, 1971), deshalb führen Allotransplantate zu multiplen Antigen-Disparitäten. BN-Empfänger stoßen auch homozygote Nieren- und Herzallo-transplantate in weniger als 10 Tagen ab (Übersicht bei P. KNOLL, 1983). Zudem ist der RT1^a-Haplotyp des DA-Stammes sehr komplex und immunogen, d. h. es kommt zu einer starken Antikörperantwort.

Die mittlere Überlebenszeit nach allogener Lebertransplantation in der Kombination DA $\rightarrow$ BN beträgt 12 Tage; die Empfängertiere verlieren rapide an Gewicht und sind ab dem achten Tag schwer krank. Morphologisch verändert sich das Transplantat von unauffälligem Aspekt kurz postoperativ zu einem homogen feinknotig umstrukturierten, geschrumpften Organ final.

Auch hier korrelieren die laborchemischen, histologischen und cytologischen Veränderungen im Verlauf. Die steil ansteigenden Werte der Serumtransaminasen und des Bilirubins zeigen die

zunehmende Schädigung der Leberzellen, die bis zum Ausfall der Syntheseleistung führen kann. Die histologischen Veränderungen sind progredient im Sinne einer schweren zellulären Transplantatreaktion mit zunehmender Infiltration der Portalfelder und Sinusoide, Proliferation der Gallengänge, Einzelzell- und herdförmigen Parenchymnekrosen und schließlich zirrhotischer Umstrukturierung der Leberarchitektur. Cytologisch dokumentiert sich die Progredienz der Veränderungen durch die wechselnd vorherrschenden Zelltypen im Inkrement. In den ersten Tagen sind als Ausdruck einer entzündlichen Reaktion auf das Transplantat Granulozyten vermehrt finden, die dann mehr und mehr von Monozyten verdrängt werden. Im Gipfel der Abstoßung mit Zelltod und Gewebeumbau dominieren Makrophagen und Monozyten, Plasmazellen und Eosinophile.

3.3 Die allogene Kombination DA → BN unter Behandlung mit Ciclosporin A

Eine einmonatige Behandlung peri- und postoperativ mit Ciclosporin genügte, um eine fortwährende Transplantattoleranz zu induzieren. Alle Tiere (n = 5) überlebten den Versuchszeitraum von 60 Tagen, wobei einige Tiere länger als ein Jahr lebten.

3.3.1 Gewichtsverlauf und Serumwerte

Nach einem mäßigen Gewichtsabfall bis zum 20. Tag hatten die Tiere am 40. Tag ihr Ausgangsgewicht wieder erreicht und hielten dann ihr Gewicht konstant (Abb. 7).

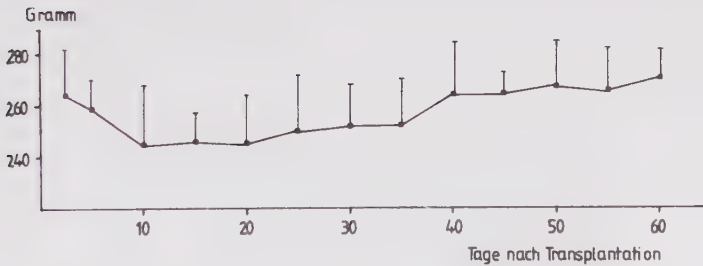


Abb. 7 Durchschnittlicher Gewichtsverlauf der Kombination DA → BN (die Empfängertiere wurden nach dem in Kap. 2.2 zitierten Schema mit Ciclosporin behandelt)

Der Verlauf des Serum-Bilirubin war immer unauffällig und im Normbereich (Abb. 8).

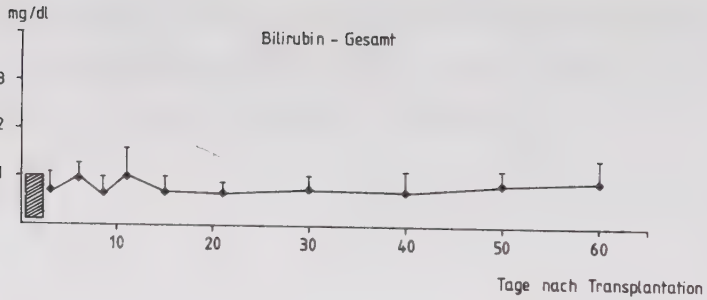


Abb. 8 Durchschnittswerte des Serum-Bilirubins der Kombination DA $\rightarrow$ BN (die Empfängertiere wurden nach dem im Kap. 2.2 zitierten Schema mit Ciclosporin behandelt). Der Normbereich des Serumbilirubins ist schraffiert angegeben.

Ebenso zeigten die Transaminasen im Serum einen gleichförmigen Verlauf bei konstant leicht erhöhten Werten (Abb. 9).

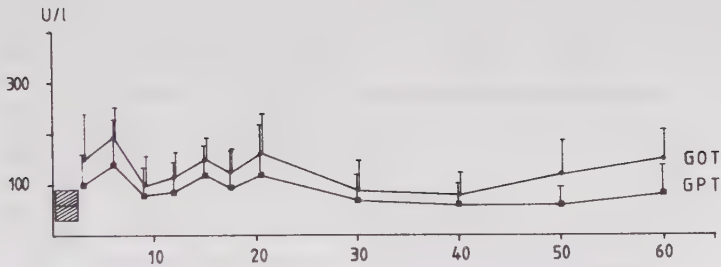


Abb. 9 Durchschnittlicher Verlauf der SGOT und SGPT der Kombination DA $\rightarrow$ BN (die Empfängertiere wurden nach dem in Kap. 2.2 zitierten Schema mit Ciclosporin behandelt). Die Normbereiche sind angegeben (schraffiert: oben: GOT, unten GPT)

Die wegen der bekannten Nephrotoxizität des Ciclosporin immer kontrollierten Serumwerte des Kreatinin und des BUN (blood urea nitrogen) bewegten sich immer innerhalb des Normbereiches (Abb. 10).

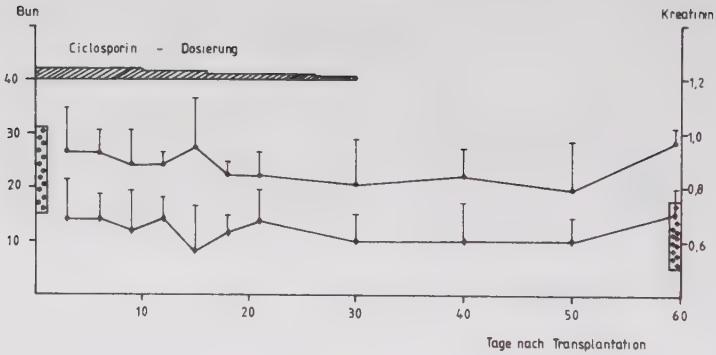


Abb. 10 Durchschnittlicher Verlauf des Serumkreatinin und BUN der Kombination DA → BN (die Empfänger-tiere wurden nach dem in Kap. 2.2 zitierten Schema mit Ciclosporin behandelt). Die Normbereiche sind jeweils schraffiert angegeben (linke Achse : BUN; rechte Achse : Serumkreatinin)

3.3.2 Morphologie und Histologie

Bei den Laparotomien zur Probeentnahme bot das Transplantat bis zum sechsten Tag post transplantationem einen vollkommen unauffälligen Aspekt: Farbe und Konsistenz waren normal, die Lappenränder glatt und spitz, keine Entzündungszeichen. Im weiteren Verlauf kam es dann am neunten Tag zu fibri-

nöser Verklebung der Lappen, das Organ schwoll mäßig an, die Lappenränder wurden stumpf. Ab dem 15. Tag war die Leber von einer fibrinösen Kapsel umgeben, nach Präparation zeigte sich das Parenchym darunter jedoch immer unauffällig.

Bei den übrigen Bauchorganen fanden wir im gesamten Verlauf keinen pathologischen Befund, insbesondere nicht bei Milz und beiden Nieren. Die gut sichtbaren Depots des öliger Suspension gelösten Ciclosporin A waren nach regelrechter intramuskulärer Applikation immer reizlos.

Histologisch sah man bei allen Tieren jeweils gleichartige und insgesamt geringgradige Veränderungen. Die Leberarchitektur war immer regelrecht, in der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraums fiel das grobschollige und basophile Zytoplasma der Hepatozyten auf mit gelegentlichen Mitosen als Ausdruck einer gesteigerten Epithelzellregeneration und gelegentlicher herdförmiger Vakuolisierung der Hepatozyten, teilweise auch der Kupffer'schen Sternzellen. Die Portalfelder erschienen schmal oder nur gering ödematös verbreitert mit geringer entzündlicher Infiltration vorwiegend durch Granulozyten, in vermindertem Umfang auch durch Lymphozyten bzw. lymphoide Zellen. Nur vereinzelt war eine unbedeutende Proliferation der Gallen-

gänge festzustellen, keine Cholangitis oder Cholestase. Die Kapsel erschien ab dem neunten Tag gering verbreitert und fibrotisch mit Fibroblastenproliferation. Eine Progredienz der Veränderungen zu späteren Versuchszeitpunkten konnte nicht beobachtet werden.

3.3.3 Feinnadel-Aspirations-Cytologie

Das cytologische Bild zeigte bei stets normalen peripherem Differentialblutbild eine Granulocytose in der Leber bis zum 12. Tag. Dann wurde das Inkrement annähernd Null, d.h. die Differentialauszählung des Aspirats entsprach der des peripheren Blutbilds; vereinzelt waren jedoch Makrophagen und eosinophile Granulozyten in der Leber zu sehen. Auffallend war ein deutlicher Anteil großer sowohl im Kern als auch im Cytoplasma vakuolisierter Zellen in der Lymphozytenpopulation der Leber. Dieser Zelltyp fand sich im peripheren Blutbild nicht.

Ab dem 30. Tag kam es wieder zu einer gleichbleibenden Granulozytose in der Leber, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums anhielt. Die vorher beschriebenen vakuolisierten Lymphozyten wurden in dieser Phase weder in der Leber noch peripher gesehen.

3.3.4 Diskussion

Wie bei anderen Transplantationsmodellen an Kleintieren (Kaninchen, Ratte) läßt sich auch bei der Lebertransplantation der Ratte durch eine einmonatige Ciclosporin-Behandlung die Abstoßung verhindern und eine Transplantattoleranz induzieren.

Die unbehandelt schnell abstoßende Kombination zeigt unter Ciclosporin - Gabe einen Gewichtsverlauf und Serumwerte wie Tiere nach isogener Transplantation, die Überlebenszeiten werden ähnlich lang.

Zeichen für eine Nephrotoxizität sind trotz der hohen Dosierung nicht festzustellen, Kreatinin und BUN sind immer normal. Auch in der Morphologie, Histologie und Cytologie entsprechen die Befunde denen isogen transplanterter Tiere.

Nur während der Ciclosporin - Medikation gesehene Veränderungen waren histologisch eine gelegentlich herdförmige Vakuolisierung der Hepatozyten und cytologisch das Vorkommen großer vakuolisierter Lymphocyten nur in der Leber, deren Bedeutung und Funktion noch unbekannt sind.

3.4 Toleranzverhalten der Kombinationen mit F_1 - Tochtergenerationen

In einer Untersuchung über die Organtoleranz bei Ratten-lebertransplantationen zwischen achtzehn verschiedenen Kombinationen voll-allogener Inzuchtstämme fanden ZIMMERMANN et al. (1981) deutlich unterschiedliche Überlebenszeiten abhängig von der Stammkombination des Spenders und Empfängers: es wurde unterschieden zwischen akuter Abstoßung (bis zu 21 Tage), verzögerter Abstoßung (bis zu 65 Tagen) und langem oder unbegrenztem Überleben (mehr als 100 Tage).

Die mittleren Überlebenszeiten (MST) der hier nun untersuchten vier Kombinationen mit semiallogenen F_1 -Tochtergenerationen sind in Abb. 11 graphisch dargestellt.

Nur in der Kombination $BN \rightarrow F_1(DA \times BN)$ kann man von Organtoleranz mit unbegrenztem Überleben sprechen. Die durchschnittlichen Überlebenszeiten der Kombination $F_1(DA \times BN) \rightarrow DA$ und $DA \rightarrow F_1(DA \times BN)$ sind als "prolonged survival" zu beurteilen. Zu einer verzögerten Abstoßung kam es bei der Kombination $F_1(DA \times BN) \rightarrow BN$.

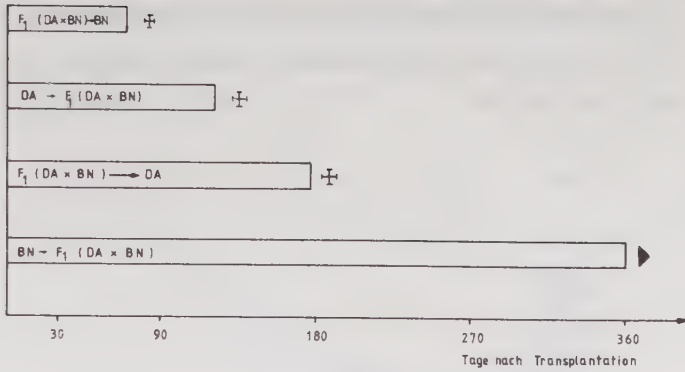


Abb. 11 Mittlere Überlebenszeiten (mean survival time MST) nach orthotoper Lebertransplantation vierer Kombinationen mit F_1 -Tochtergenerationen

In den folgenden Abschnitten ist das Gewichtsverhalten, der Verlauf der Transaminasen im Serum und des Bilirubins für die jeweiligen Kombinationen dargestellt. Histologische und cytologische Verlaufskontrollen wurden in dieser Versuchsreihe nicht unternommen.

3.4.1 Die Kombination $F_1 (DA \times BN) \rightarrow BN$ (n=5)

Der Gewichtsverlauf dieser Tiere (Abb. 12) zeigte einheitlich postoperativ einen rapiden Abfall bis zum 15. Tag, dem

ein langsamer aber kontinuierlicher Gewichtsanstieg folgte, bis ca. am 50. Tag. das Ausgangsgewicht wieder erreicht war. Zwei der Tiere war.

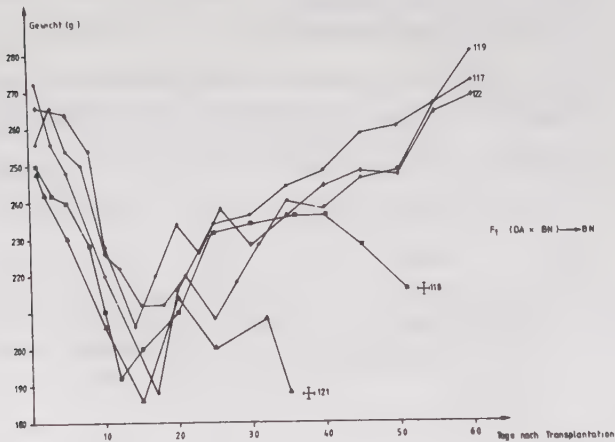


Abb. 12 Gewichtsverlauf nach orthotoper Lebertransplantation F₁ (DA x BN) → BN. Die den Einzelverläufen zugeordneten Zahlen stehen für die jeweiligen Empfängertiere. Zwei Tiere verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums.

verstarben schon am 35. bzw. 50. Tag; ihr Gewicht stagnierte und fiel dann praefinal ab.

Die Werte des Bilirubin (Abb. 13) und der Transaminasen (Abb. 14) im Serum zeigten jeweils bei allen fünf Tieren und auch untereinander dieselbe Verlaufstendenz; von kurz postoperativ bis zum etwa 20. Tag erfolgte ein Anstieg von

Normalwerten in einen massiv erhöhten Bereich und die Werte blieben dann unverändert hoch auf diesem Niveau bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

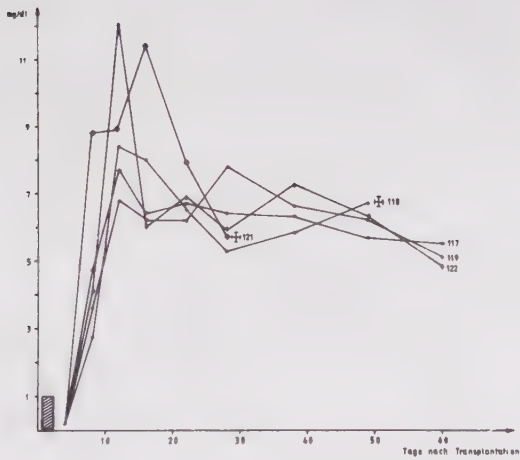


Abb. 13

Serumwerte des Gesamt-Bilirubin nach orthotoper Lebertransplantation F₁ (DA x BN) → BN. Die den Einzelverläufen zugeordneten Zahlen stehen für die jeweiligen Empfängertiere. Zwei Tiere verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Der Normbereich ist schraffiert angezeigt.

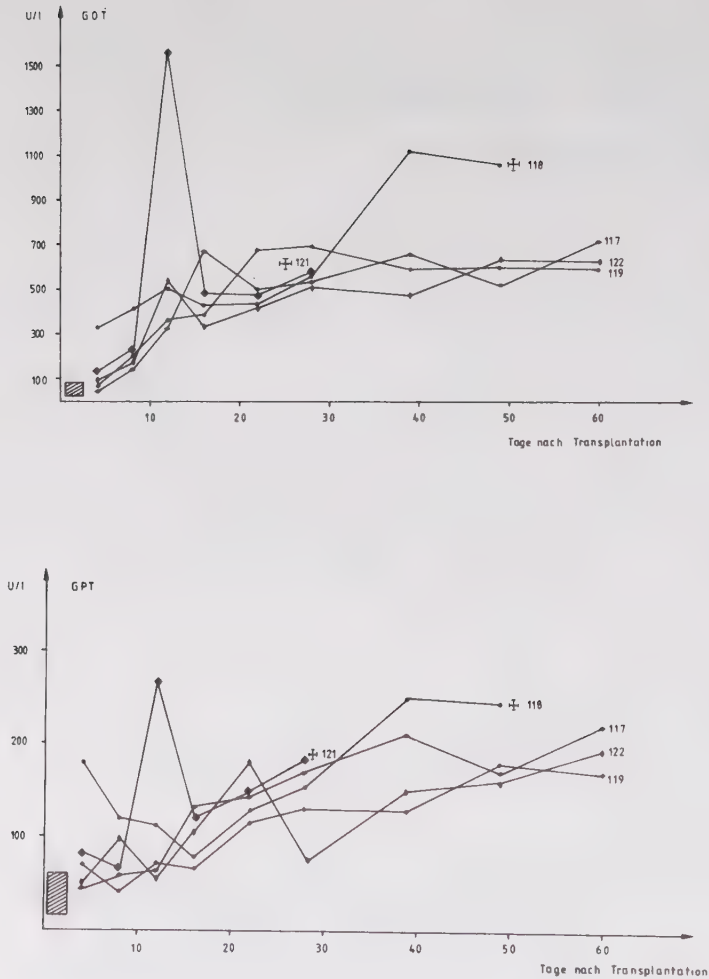


Abb. 14 SGOT und SGPT nach orthotoper Lebertransplantation F_1 (DA $\times$ BN) $\rightarrow$ BN. Die den Einzelverläufen zugeordneten Zahlen stehen für die jeweiligen Empfängertiere. Zwei Tiere verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Die Normbereiche sind jeweils schraffiert angegeben.

3.4.2 Die Kombination $DA \rightarrow F_1$ ($DA \times BN$) ($n=3$)

Im Gewichtsverlauf (Abb. 15) fehlte eine deutliche Reaktion auf das Transplantat in den ersten 30 Tagen postoperativ, die Tiere hielten ihr Gewicht konstant. Nach einem geringen Anstieg war ab dem 50. Tag ein Gewichtsverlust aller drei Tiere zu bemerken.

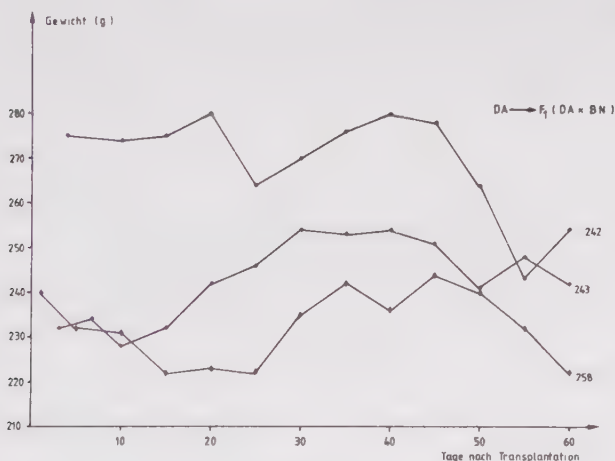


Abb. 15 Gewichtsverlauf nach orthotoper Lebertransplantation $DA \rightarrow F_1$ ($DA \times BN$). Die den Einzelverläufen zugeordneten Zahlen stehen für die jeweiligen Empfängertiere.

Die Werte des Serumbilirubins (Abb. 16) lagen bei zwei Tieren über den ganzen Versuchszeitraum im Normbereich, nur bei einem Tier kam es nach anfänglich deutlich erhöhten Werten erst nach dem 50. Tag zu einer Normalisierung.

Die Transaminasen waren bei allen Tieren die ganze Zeit ohne auffällige Spitzen oder Täler gleichbleibend erhöht (Abb. 17).

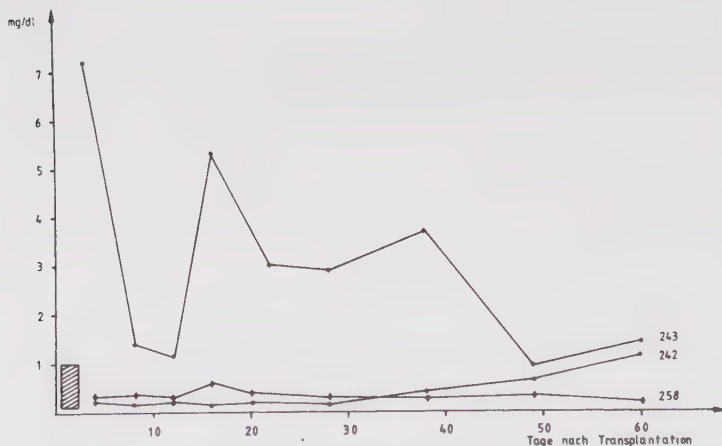


Abb. 16 Serumwerte des Gesamt-Bilirubins nach orthotoper Lebertransplantation DA $\rightarrow$ F₁ (DA x BN). Die den Einzelverläufen zugeordneten Zahlen stehen für die jeweiligen Empfängertiere. Der Normbereich ist schraffiert angegeben.

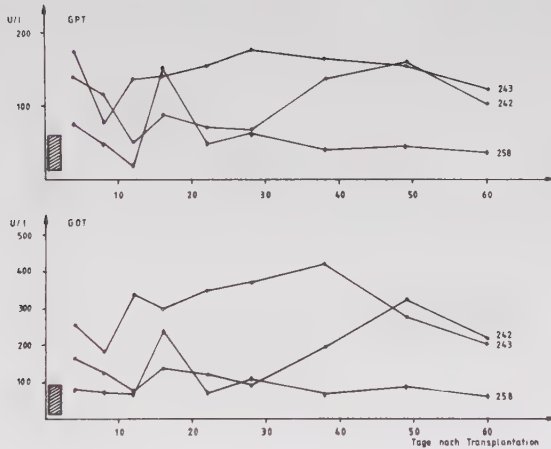


Abb. 17 SGOT und SGPT nach orthotoper Lebertransplantation DA $\rightarrow$ F₁ (DA x BN). Die den Einzelverläufen zugeordneten Zahlen stehen für die jeweiligen Empfängertiere. Die Normbereiche sind jeweils schraffiert angegeben.

3.4.3 Die Kombination F₁ (DA x BN) $\rightarrow$ DA (n=5)

Auch in dieser Kombination hielten die Tiere in den ersten zwanzig Tagen postoperativ ihr Gewicht konstant (Abb. 18). Zwischen dem 20. und 40. Tag kam es bei allen Tieren zu einem rapiden Gewichtsanstieg und ab dem 40. Tag blieb dann das Gewicht auf diesem hohen Niveau konstant.

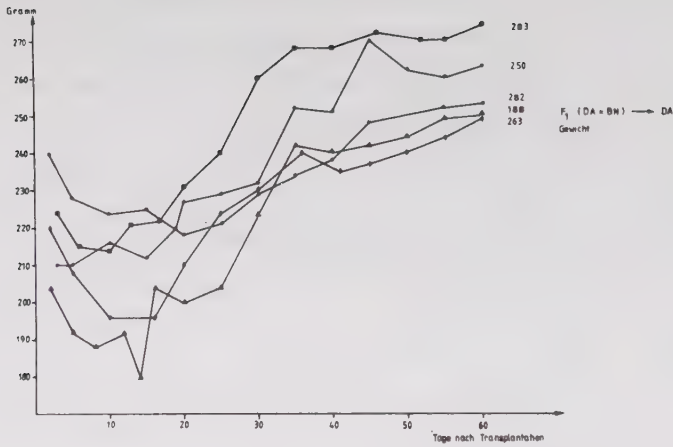


Abb. 18 Gewichtsverlauf nach orthotoper Lebertransplantation $F_1 (DA \times BN) \rightarrow DA$.
Die den Einzelverläufen zugeordneten Zahlen stehen für die jeweiligen Empfängertiere.

Die Transaminasen zeigten denselben gleichbleibend erhöhten Verlauf wie bei der reziproken Paarung $DA \rightarrow F_1 (DA \times BN)$ (Abb. 19).

Der Verlauf des Bilirubins war äußerst unterschiedlich; nur ein Tier wies über den ganzen Zeitraum Normwerte auf, bei allen anderen kam es in den ersten dreißig Tagen wiederholt zu Spitzen und dann in der zweiten Hälfte des Beobachtungs-

intervalls zu einer konstanten Erhöhung auf ca. 5 mg% (Abb. 20).

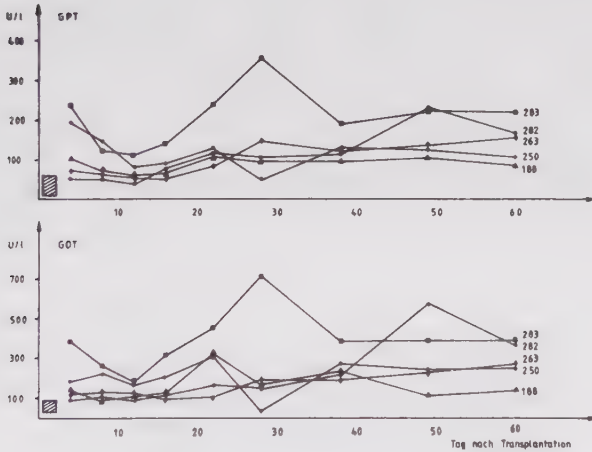


Abb. 19 SGOT und SGPT nach orthotoper Lebertransplantation F_1 (DA x BN) $\rightarrow$ DA.
Die den Einzelverläufen zugeordneten Zahlen stehen für die jeweiligen Empfängertiere.
Die Normbereiche sind schraffiert angegeben.

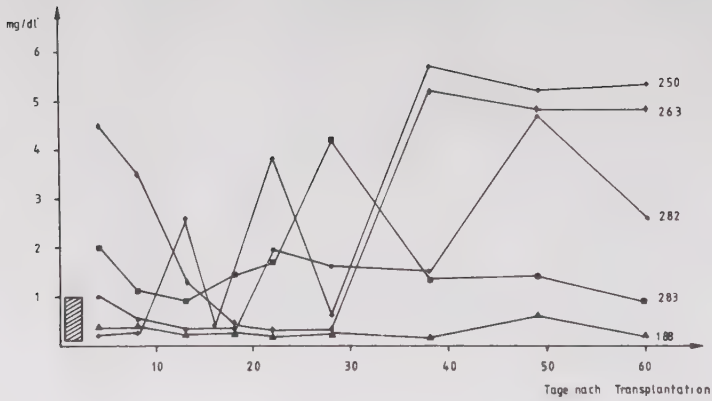


Abb. 20 Serumwerte des Gesamt-Bilirubins nach orthotoper Lebertransplantation F_1 (DA x BN) $\rightarrow$ DA. Die den Einzelverläufen zugeordneten Zahlen stehen für die jeweiligen Empfängertiere. Der Normbereich ist schraffiert angegeben.

3.4.4 Die Kombination BN $\rightarrow$ F_1 (DA x BN) (n=4)

Die Empfängertiere dieser Kombination zeigten einen konstanten Gewichtsverlauf über den ganzen Versuchszeitraum, nur zwei Tiere (OLT 114 und OLT 267) wiesen in den ersten zwanzig Tagen postoperativ eine kleine Senke auf (Abb. 21).

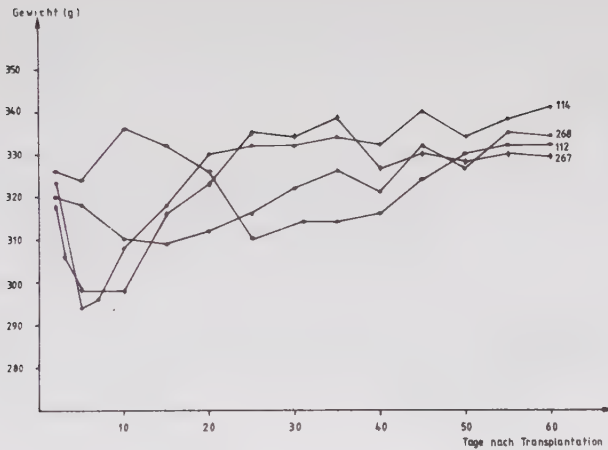


Abb. 21 Gewichtsverlauf nach orthotoper Lebertransplantation BN $\rightarrow$ F₁ (DA $\times$ BN). Die den Einzelverläufen zugeordneten Zahlen stehen für die jeweiligen Empfängertiere.

Das Bilirubin war bei allen Tieren immer unauffällig im Normbereich (Abb. 22).

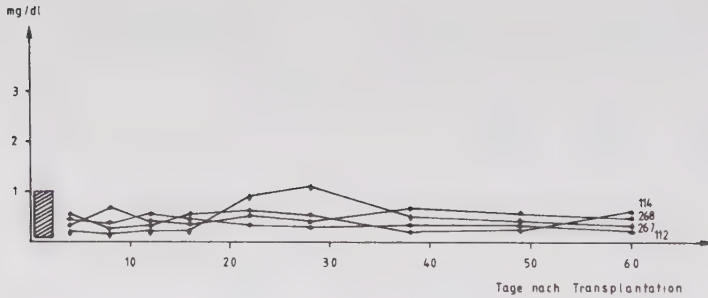


Abb. 22 Serumwerte des Gesamt-Bilirubin nach orthotoper Lebertransplantation BN $\rightarrow$ F₁ (DA $\times$ BN). Die den Einzelverläufen zugeordneten Zahlen stehen für die jeweiligen Empfängertiere. Der Normbereich ist schraffiert angegeben.

Die Transaminasen (Abb. 23) zeigten einheitlich leicht erhöhte Werte auf immer gleichem Niveau.

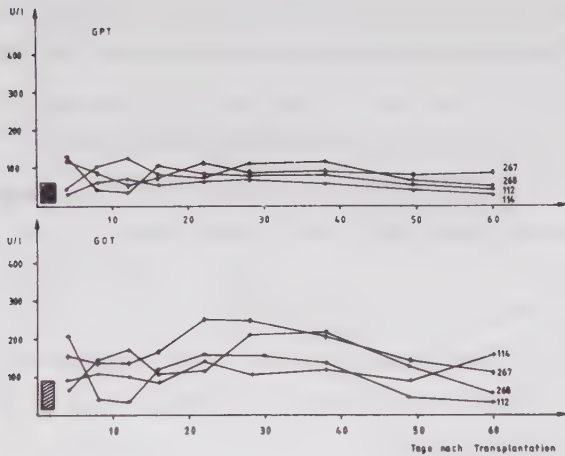


Abb. 23 SGOT und SGPT nach orthotoper Lebertransplantation BN $\rightarrow$ F₁ (DA $\times$ BN). Die den Einzelverläufen zugeordneten Zahlen stehen für die jeweiligen Empfängertiere. Die Normbereiche sind schraffiert angegeben.

3.4.5 Diskussion

Wie von ZIMMERMANN et al. (1981) gezeigt, gibt es bei der Lebertransplantation der Ratte eine Rangordnung in der Immunantwortfähigkeit, abhängig von der Kombination des Spender- und Empfängerstamms. Der BN-Haplotyp RT1ⁿ als Empfänger führt zu schneller Abstoßung, wohingegen BN-Transplantate von anderen Stämmen gut toleriert werden.

Umgekehrt induziert der $RT1^a$ -Haplotyp des DA-Stamms als Spender eine starke Immunantwort, DA-Tiere als Transplantatempfänger tolerieren jedoch gut. So kommt es bei allogener Transplantation homozygoter Spender ($RT1^a$) auf homozygote BN-Empfänger ($RT1^n$) über eine vollständige MHC-Barriere zur akuten Abstoßung.

Im vorliegenden Modell mit F_1 -Tochtergenerationen wird im semiallogenen System mit heterozygoten Tieren über eine unvollständige MHC-Barriere transplantiert und das unterschiedliche Toleranzverhalten ist mit der jeweils verschiedenen Konstellation und Immunogenität der beteiligten Haplotypen zu erklären.

Die geringste durchschnittliche Überlebenszeit haben Tiere der Kombination F_1 (DA $\times$ BN) ($RT1^a/RT1^n$) $\rightarrow$ BN ($RT1^n$); der heterozygote $RT1^a$ Haplotyp als Spender und vor allem der homozygote $RT1^n$ -Empfängerhaplotyp verursachen eine verzögerte Abstoßungsreaktion, der $RT1^n$ Anteil des Spenders verhindert jedoch die akute Abstoßung.

In der Kombination DA ($RT1^a$) $\rightarrow$ F_1 (DA $\times$ BN) ($RT1^a/RT1^n$) ist der stark abstoßende $RT1^n$ -Haplotyp nur heterozygot im Empfängerorganismus und der homozygote $RT1^a$ -Haplotyp findet sich in heterozygoter Form wieder im Empfänger; Tiere dieser Kombination sind nach durchschnittlich 120 Tagen verstorben.

Noch länger wird die durchschnittlicher Überlebenszeit, wenn nur einer der besonders immunogenen Haplotypen und nur in heterozygoter Form beteiligt ist; so in der Kombination F_1 (DA x BN) ($RT1^a/RT1^N$) $\rightarrow$ DA ($RT1^a$) der $RT1^a$ -Hypotyp im Spendergewebe, und in der Kombination BN ($RT1^N$) $\rightarrow F_1$ (DA x BN) ($RT1^a/RT1^N$) der $RT1^N$ -Haplotyp im Empfängerorganismus.

In letzterem Fall kommt es zur unbegrenzten Toleranz des Transplantats; der Gewichtsverlauf und die laborchemischen Parameter verhalten sich hier gleich denen bei der isogenen Transplantation.

Die verzögerte Abstoßung der erstbesprochenen Kombination kündigt sich an im Gewichtsverlauf durch eine zwar momentan überstandene, aber tiefe Senke entsprechend einer schweren Abstoßungskrise zwischen dem 12. und 15. Tag, rapide ansteigenden Serumbilirubinspiegeln und Transaminasen mit Spitzenwerten im selben Zeitraum und stark erhöht bleibenden Werten bis zum Tod. Die Gewichtsverläufe und laborchemischen Parameter sind in den beiden Kombinationen mit "prolonged survival" uncharakteristisch; konstant erhöhte Transaminasenverläufe und unregelmäßige Bilirubinerhöhungen lassen im Beobachtungszeitraum der ersten sechzig Tage keine speziellen prognostischen Aussagen zu.

Zusammenfassung

Bei der orthotopen Lebertransplantation der Ratte konnte für die unbegrenzte Organtoleranz isogener Transplantate und die vehemente Abstoßung stark allogener Transplantate ein jeweils typischer Verlauf und ein jeweils gleichartiges Verhalten aller untersuchten laborchemischen, morphologischen, histologischen und cytologischen Veränderungen gezeigt werden.

Wie bei voll allogenen Kombinationen schon beschrieben, (ZIMMERMANN et al., 1981) so konnte auch bei Transplantationen im semiallogenen, heterozygoten System eine Rangordnung im Toleranzverhalten festgestellt werden, abhängig von der jeweils verschiedenen Konstellation und Immunogenität der beteiligten MHC-Haplotypen. Dabei erwiesen sich die Veränderungen der untersuchten Parameter im Falle der unbegrenzten Organtoleranz gleich denjenigen nach isogener Transplantation, im Falle der verzögerten Abstoßung zeigten sie einen ähnlich gleichförmigen und progressiven Verlauf wie im akuten Fall, jedoch weniger dramatisch. Für das dazwischenliegende, als "prolonged survival" bezeichnete Toleranzverhalten konnten im Beobachtungszeitraum der ersten sechzig Tage keine charakteristischen Veränderungen festgestellt werden, die es erlaubt hätten, aufgrund der ersten Reaktion des Empfängers eine prognostische Aussage über die Art der Toleranz zu treffen.

Eine einmonatige Immunsuppression mit Ciclosporin konnte die vehemente Abstoßung stark allogener Transplantate verhindern und induzierte eine bleibende Organtoleranz. Der ohne Immunsuppression akute Verlauf dieser Kombination wandelte sich grundlegend und glich unter Ciclosporin - Medikation in allen untersuchten Veränderungen demjenigen nach isogener Transplantation. Zeichen für die bekannte Nephrotoxizität des Ciclosporin konnten selbst bei hoher Dosierung in diesem Modell der Rattenlebertransplantation nicht festgestellt werden.

Als verlässlichen Parameter zur Feststellung einer beginnenden Abstoßungsreaktion erwiesen sich der Gewichtsverlauf und histologische Veränderungen.

Der Wert der Feinnadel-Aspirations-Cytologie der Leber zur Diagnose der Abstoßung und Verlaufsbeobachtung nach allogener Rattenlebertransplantation ist an anderer Stelle beschrieben (Inauguraldissertation Th. SIEGEL, München).

LITERATURVERZEICHNIS

ALBERT ED und S Scholz (1978)

Das Haupthistokompatibilitätssystem (HLA)

des Menschen: "Serologie, Genetik und klinische Bedeutung.
aus: "Immunforschung in Klinik und Labor" pp 77-105

ALDRETE JA (1969)

Anesthesia and intraoperative care. pg. 83

In. STARZL TE (ed): Experience in hepatic transplantation.
Saunders Comp, Philadelphia

BACKLUND et al. (1965)

Hepatic ischemia in dogs.

J.A.M.A. 194; 1116

BENNACERRAF B and HO Mc DeWITT (1974)

Histocompatibility linked Ir genes.

Science 175:273

BERGAN JJ

A review of human solid organ transplantation

American College of Surgeons,

March 1975, Bulletin

BLANKENHORN EP and JM CECKA (1978)

Partial n-terminal amino-acid sequence of rat transplantation antigens.

BOCKHORN H (1981a)

Die allogene Lebertransplantation. I. Morphologische und
funktionelle Veränderungen in experimentellen Untersuchungen
beim Schwein.

Res. Exp Med 178:79

BOCKHORN H (1981b)

Die allogene Lebertransplantation. II. Immunologische
Untersuchungen.

Rex Exp Med 178:177

BOREL JF, C. FEURER, HU GUBLER and H STÄHLIN (1976)

Biological effects of Cyclosporin A: A new antilymphocytic
agent,

Agents and Actions 6:468

BOREL JF et al. (1977)

Effects of the new anti-lymphocytic peptide Cyclosporin A
in animals.

Immunology 32:1017

BOREL JF (1980)

Immunosuppressive properties of Cyclosporin A.
Transpl Proc 13:233

BOREL JF (1981)

Cyclosporin A. Present experimental status.
Transpl Proc 13:344

BRÖLSCH CE et al.

Leberdurchblutung nach orthotoper Lebertransplantation
bei Cirrhotikern und bei Tumorpatienten.
Langenbecks Arch Chir Suppl Chir Forum 1981, p 259

BUTCHER GW and JC HOWARD

Genetic Control of Transplant Rejection.
Transpl 1982, Vol 34 4:161

BUSCH GJ et al. (1971)

Human renal allografts. Analysis of Lesions in Long-term
Survivors.
Hum Pathol 2:252

CALNE RY (1969)

Liver transplantation.
Brit J Hosp Med 1271

CALNE RY (1972)

Observations on experimental and clinical liver trans-
plantation.
Transpl Proc 4:773

CALNE RY and R WILLIAMS (1977)

Orthotopic liver transplantation: The first 60 patients.
Brit Med J 1:471

CALNE RY (1977)

The present status of liver transplantation.
Transpl Proc 9:209

CALNE RY, DJG WHITE et al. (1977)

Cyclosporin A: A powerful immunosuppressant in dogs
with renal allografts.
IRCS Med Sci 5:595

CALNE RY et al. (1977)

Observations on preservation, bile drainage and rejection
in 64 human orthotopic liver allografts.
Annals of Surg 3:282

CALNE RY (1978)
Hepatic transplantation.
Surg Clin North Am 58:321

CALNE RY, DJG WHITE, K ROLLES, DP SMITH and
BM HERBERTSON (1978a)
Prolonged survival of pig orthotopic heart allografts
treated with Cyclosporin A.
Lancet 1183

CALNE RY et al. (1978b)
Cyclosporin A in patients receiving renal allografts
from cadaveric donors.
Lancet 1323

CALNE RY et al. (1979a)
Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34
recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreas
and 2 livers.
Lancet 1333

CALNE RY et al. (1979b)
Cyclosporin A: Preliminary observations in dogs with
pancreatic duodenal allografts and patients with
cadaveric renal transplants.
Transpl Proc 11; 860

CALNE RY (1980a)
Transplant Surgery: Current status.
Brit J Surg 67:765

CALNE RY et al. (1980b)
Hepatic transplantation.
Surg Clin North Am 58; 321

CALNE RY, DJG WHITE, DB EVANS, S THIRU, RG HENDERSON,
DV HAMILTON, K ROLLES, P McMASTER, C DUFFY,
BRD Mac DOUGALL and R WILLIAMS (1981a)
Cyclosporin A in cadaveric organ transplantation.
Brit Med J 282:934

CALNE RY, K ROLLES, DJG WHITE, S THIRU, DB EVANS,
R HENDERSON, DL HAMILTON, N BOONE, P McMASTER,
O GIBBY and R WILLIAMS (1981b)
Cyclosporin A in clinical organ grafting.
Transpl Proc 13:349

CALNE RY, R WILLIAMS, M LINDOP, JV FARMAN, ME TOLLEY
K ROLLES, B MacDOUGALL, J NEUBERGER, RJ WYKE,
AT RAFFERTY, TJ DUFFY, DGD WIGHT and DHG WHITE (1981c)
Improved survival after orthotopic liver grafting.
Brit Med J 283:115

CALNE RY, H BOCKHORN and R PICHLMAYR (1981)
Lebertransplantation. In: Transplantationschirurgie.
R PICHLMAYR (ed.)
Springer, Berlin

CARPENTER CB, JP SOULILOU, AJD D'AICE, TB STROM
and MR GAVROY (1976a)
The role of antibodies in the rejection and enhance-
ment of the rat organ allografts: non-AgB (Ia) antigens.
Transpl Proc 8:199

CARPENTER CB, CM TERRANOVA, EL MILFORD, RP LOWRY,
E VITETTA, JP PARADYSZ, DJ NORMAN and SNORRIS (1976b)
Evidence for a second class II (Ia) antigenic system in rats
linked to RT1.
Transpl Proc 11:1582

COLLINS GM and NA HALASZ (1979)
Experimental and clinical results with intracellular
washout solutions.
In: Organ preservation. DE PEGG and IA JAKOBSEN (ed)
Churchill Livingstone, Edinburgh

CRAMER DV, JW SHONNARD, BK DAVIES and TJ GILL III (1977)
The graft versus host reactivity in AgB/MLR disparate
strains of the rat.
Transplantation 23:498

CRAMER DV, BK DAVIES, JW SHONNARD, O STARK and
TJ GILL III (1978)
Phenotypes of the MHC in wild rats of different geographic
origins.
J Immunol 120:179

DAVIES HS et al. (1976)
Differences between pig tissue in the expression of major
transplantation antigens. Possible relevance for organ
allografts.
J Exp Med 143:987

DALOZE, P et al. (1977)
Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency.
Liver Orthotopic Transplantation in Niemann Pick Disease Type A
Am J of Med Genetics 1:229

DAVIES, DAL
Chemistry of HL-A Antigen:
Separation, Assay and Biological Properties.
in: "Immunological Aspects of Transplantation Surgery"
Ed by RY Calne, MTP 1973, p 69

DAVIES HS, JP TAYLOR, DJG WHITE and RM BINNS (1978)
Major transplantation antigens of pig kidney and liver.
Comparison between the whole organs and their parenchymal
constituents.
Transplantation 25:290

Du BOIS RS et al. (1971)
Orthotopic Liver Transplantation for Wilson's
Disease: The Lancet, pp 7698

DUNN DC, WHITE DJG and WADE J
Survival of first and second kidney allografts after
withdrawal of Cyclosporin A therapy.
ICRS Med Sci 6:464 (1978)

DUNN DC, DJG WHITE, BMH HERBERTSON and J WADE (1979)
Prolongation of kidney survival during and after Cyclosporin A
therapy.
Transplantation 27:359

DUNN DC, DJG WHITE and BM HERBERTSON (1980)
Persistent nonspecific immunosuppression after a course
of Cyclosporin A.
Transplantation 29:349

DUNN DC (1981)
The specificity of post Cyclosporin A "tolerance".
Transpl Proc 13:383

ENGEMANN R et al. (1982)
Value of a physiological liver transplant model in rats.
Transplantation 56:68

FAHRLÄNDER H, F HUBER, F GLOOR (1964)
Intrahepatic retention of bile in severe bacterial infections.
Gastroenterology 47:590

FENNEL RG and JH VIERLING (1980)
Gastroenterology 79:1016

FESTING MFW and STAATS (1973)
Standardized nomenclature of inbred strains of rats.
Fourth listing.
Transplantation 16:221

FISCH RO et al. (1978)

Homotransplantation of the liver in a patient with hepatoma and hereditary thyrosinemia.

J of Ped Vol 93, No. 4 pp 592

FLYE MW, G. RODGERD, SS KACY, DM MAYSCHAK, L THORIE

Prevention of fatal rejection of SLA-mismatched orthotopic livergrafts in inbred miniature swine by Cyclosporin A.

IX Congress Transpl Soc

FORTNER JG, DJ YEH, DK KIM, MH SHIU and DW KINNE (1969)

The case for and technique of heterotopic liver grafting.

Transpl Proc 11:269

GALLICO GG, GW BUTCHER and JC HOWARD (1979)

The role of subregions of the rat MHC in the rejection and passive enhancement of renal allografts.

J Exp Med 149:244

GASSER DL and WK SILVERS (1974)

Genetic determinants of immunological responsiveness.

Adv Immunol 18:1

GILL III TJ, DV CRAMER and HW KUNZ (1978)

The MHC, Comparison in the mouse, man and in the rat.

Am J Path 90:737

GILL III TJ (1979)

MHC of the rat.

Transpl Proc 11:1174

GÖTZE D (ed) (1977)

The major histocompatibility system in man and animals.

Springer

GORDON MY and JW SINGER (1979)

Selective effects of cyclosporin A on colony forming lymphoid and myeloid cells in man.

Nature 279:433

GREEN CJ and AC ALLISON (1978)

Extensive prolongation of rabbit kidney allograft survival after short term Cyclosporin A treatment.

Lancet 1:1182

GÜNTHER E, E. RÜDE and HJ HEDRICH (1975)
Complex structure of the major histocompatibility system
of the rat.
Transpl Proc 7:147

GÜNTHER E and O STARK (1977)
The MHC of the rat (AgB or H-1 System) pg. 226
In: D GÖTZE (ed): The MHC in man and animals.
Springer, Berlin

GÜNTHER E and O STARK (1978)
Genetic definition of I region determined antigens of
the rat MHC.
Eur J Immunol 8:206

GÜNTHER E and O STARK (1979)
Overview: The major histocompatibility system of the rat.
Transpl Proc 11:1550

HÄYRY PK et al. (1981)
Monitoring of Organ Allograft Rejection by Transplant
Aspiration Cytology.
Annals of Clin Research 13:264-287

HALLER v.C (1974)
Untersuchungen zur arteriellen Zirkulation der Rattenleber.
Res exp Med 164:83

v HALLER C (1978)
Oxygen measurement and arteriography in the rat and guinea
pig liver after artery ligation in the liver hilus.
Acta hepato-gastroenterol 25:35

HART DNJ and JW FABRE (1979)
Quantitative studies on the tissue distribution of IA and SD
antigens in the DA and Lewis rat strains.
Transplantation 27:110

HOMAN WP et al. (1981)
A study of eleven drug regimens using cyclosporin A to suppress
renal allograft rejection in the dog.
Transpl Proc 13:397

HUME DM, JS WOLF, HM LEE and G ABOUNA (1972)
Liver transplantation.
Transpl Proc 4:781

IWATSUKI S, Y IWAKI, T KANO, G KLINTMALM,
LJ KOEP, R WEIL and TE STARZL (1981)

Successful liver transplantation from crossmatch
positive donors.

Transpl Proc 13:286

KAMADA N and RY CALNE (1979)

Orthotopic liver transplantation in the rat.

Technique using cuff for portal vein anastomosis and
biliary drainage.

Transpl 28:47

KISSMEYER-NIELSEN et al. (1966)

Hyperacute rejection of kidney allografts associated with
pre-existing humoral antibodies against donor cells.

Lancet 2:662

KNOLL PP (1983)

Der MHC der Ratte.

Inauguraldissertation, München

KOSTAKIS AJ, WHITE DJG and RY CALNE (1977)

Prolongation of the rat heart allograft survival by
Cyclosporin A.

ICRS Med Sci 5:280

KREN V, O STARK, V VILDA, B. FRENZL, D KRENOVA (1973)
and M KRISIAKOVA

Rat alloantigenic systems defined through congenic
strain production.

Transpl Proc 5:1463

KROM R et al. (1983)

A Successful Start of a Liver Transplantation Programm.

Transpl Proc XV:1276

KUNZ HW, DV CRAMER, TJ GILL III, KP COFFMANN

BK DAVIES and JW SHONNARD (1979)

Studies on the RT1^d, RT1^f and RT1^e haplotypes of
the majors histocompatibility complex in the rat.

Transpl Proc 11:1557

LAUTENSCHLAGER I and P. HÄYRY (1981)

Expression of the MHC-Antigens on Different Liver
Cellular Compnents in Rat and Maus.

Scand J Immunol 14: 421-426

LEE S, AC CHARTERS, JG CHANDLER and MJ ORLOFF
A technique for orthotopic liver transplantation in the rat.
Transplantation 16:664

LEE S, AC CHARTERS III and MJ ORLOFF (1975)
A simplified technique for orthotopic liver transplantation
in the rat.
Am J Surg 130:38

LIMMER J et al. (1978)
Orthotopic rat liver transplantation using a cuff technique
for portal vein anastomosis.
Europ Soc Surg Res
13th Congress, Poster, Book of Abstracts : 21

LÖWENECK
Laborwerte der Wistar-Ratte

Mac DOUGALL BRD, RY CALNE, P McMASTER and R. WILLIAMS
Survival and rehabilitation after orthotopic liver transplantation.
Lancet 1326 (1980)

MALATAK JJ, BJ ZITELLI, JC GARTNER Jr, BW SHAW Jr,
S IWATSUKI and TE STARZL (1983)
Pediatric liver transplantation under therapy with
Cyclosporin A and steroids.
Transpl Proc XV 1:1292

Mc DEVITT et al. (1972)
Genetic control of the immune response: mapping of the
IR-1 locus.
J Exp Med 135:1259

Mc MASTER P, BM HERBERTSON, C CUSICK, RY CALNE
and R WILLIAMS (1978)
Biliary sludging following liver transplantation.
Transplantation 25:56

McMASTER P, A PROSCYSHYN, RY CALNE, R VALDES,
K ROLLES and DJ SMITH (1980)
Prolongation of canine pancreas allograft survival with
Cyclosporin A: A preliminary report.
Brit Med J 280:444

MELIA et al. (1979)
Prolonged survival in patients with hepatocellular carcinoma
(HCC) presenting with normal alpha-feto-protein.
GUT 20: A 460

MOZES E and GM SHEARER (1972)
Genetic control of immune response.
Curr Top Microbiol 59:167

MYBOURGH JA et al. (1971)
Cholestatic phenomenon in hepatic allograft rejection in
the primate.
Transpl Proc 3:501

NILSSON SF and H WIGZELL (1978)
Isolation and partial characterization of rat lymphoid
cell surface histocompatibility antigens and immunoglobulins.
Scand J Immunol 7:307

PALACIOS R and G MÖLER (1981)
Cyclosporin A blocks receptors for HLA Dr-antigens on
T-cells.
Nature 290:792

PALM J (1971a)
Immunogenetic analysis of AgB histocompatibility antigens in
the rat.
Transplantation 11:175

PALM J (1971b)
Classification of inbred rat strains for AgB histocompa-
tibility antigens.
Transpl Proc 3:169

PALM J , C RIGIERO and G BLACK (1977)
Further studies on the number of H loci in rats.
Immunogenetics 4:79

PARIS A and E GÜNTHER (1980)
Kidney grafting between rats which carry recombinant major
histocompatibility haplotypes.
Immunogenetics 10:205

PENN J (1978)
Malignancies associated with immunosuppressive or
cytotoxic therapy.
Surgery 83:492

PICHLMAYR R (1980)
Organtransplantation: Gegenwärtiger Stand und Entwick-
lungstendenzen.
Langenbecks Arch Chir 352:113

PICHLMAYR R et al. (1983)

Report on 68 human orthotopic liver transplantations
with special reference to rejection phenomena.
Transpl Proc XV:1279

PUTNAM et al. (1977)

Liver replacement for α_1 - antitrypsin
deficiency.
Surgery, Vol 81, 3:258

PUTNAM CW, CG HALGRIMSON, L KOEP and TE STARZL
Hepatic transplantation.
Congress Transpl Soc

PORTMANN B and R WILLIAMS (1979)

In "Recenti progressi in epatologia"
(Eds. R. WILLIAMS and L CANTONI, 369-381
Casa Editrice Ambrosiana, Milano

PORTER KA (1969)

Pathology of the orthotopic homograft and heterograft.
in "Experience in Hepatic Transplantation"
by T.E. STARZL, Saunders, pp. 468

RAMSEIER H and J PALM (1967)

Further studies of histocompatibility loci in rats.
Transplantation 5:721

REICHELT HG, H BOCKHORN (1978)

Hepato-biliäre Sequenzszintigraphie. Eine diagnostische
Möglichkeit zur Überprüfung des Galleabflusses nach
orthotoper Lebertransplantation.
Chirurg 49; 491-495

ROLLES K and RY CALNE (1980)

Two cases of benign lumps after treatment with Cyclosporin A.
Lancet 2:795

RODDY H, CW PUTNAM and RH FENELL (1976)

Pathology of liver transplantation.
Transplantation 22:625

SCHAFFNER f and H POPPER (1969)

Cholestasis is the result of hypoactive hypertrophic smooth
endoplasmic reticulum in the hepatocyte.
Lancet 2:355

SHONARD JW, DV CRAMER, PE POLASKEY, HQ KUNZ
and TJ GILL III (1976)
Polymorphism of the MHC in the wild Norway rat.
Immunogenetics 3:193

SMITH KA (1981)
T-cell growth factor.
Imm Rev 51:338

SNELL GD et al. (1953)
Analysis of the H-2 locus in the mouse.
J Natl Cancer Inst 14:457

SPOERER R, D GÜTZE and LA MANSON (1979)
An immunogenetic analysis of the MHC of the rat.
II. Biochemical data.
Transpl Proc 11:1342

SQUIFFLET JP, DER SUTHERLAND, J FIELD,
R. RYNASIEWICZ and J HEIL (1983)
Synergistic immunosuppressive effect of Cyclosporin A
and Azathioprine.
IX Congress Transpl Proc XV 1:520

STARK O and V KREN (1967)
Erythrocyte and transplantation antigens in inbred strains
of rats. VI. The histocompatibility-1 system and its alleles.
Folia Biol (Praha) 13:356

STARK O, D KRENOVA and B FRENZL (1970)
Immunological relationship between five congenic lines
of rats and their parental strains.
Folia Biol (Praha) 16:1

STARK O, E GÜNTHER and F DEERBURG (1971a)
Distribution of H-1 antigens in two random bred colonies
of rats.
Folia Biol (Praha) 17:1

STARK, O, V KREN and E GÜNTHER (1971b)
RT H-1 antigens in 39 rat strains and six congenic lines.
Transpl Proc 3:165

STARK O, E GÜNTHER, M KOHOUTOVA and L VOIJOK (1977)
Genetic recombination in the major histocompatibility complex
(H-1, AgB) of the rat.

STARZL TE et al. (1965)

Factors determining short- and long-term survival after
orthotopic liver homotransplantation in the dog.
Surgery 58:131

STARZL TE (1969)

Experience in hepatic transplantation.
Saunders Com Philadelphia

STARZL TE, KA PORTER, CW PUTNAM, GPJ SCHRÖTER,
CG HALGRIMSON, R WEIL III, M HÖLSCHER and HAS REID (1976)
Orthotopic liver transplantation in 93 patients.
Surg Gyn Obstet 142:487

STARZL TE, CW PUTNAM, JF HANSBROUGH, KA PORTER
and HAS REID (1977)

Biliary complications after liver transplantation with special
reference to the biliary cast syndrome and techniques of
secondary duct repair.
Surgery 81:212

STARZL TE, LJ KOEP, CS HALGRIMSON, J HOOD, GPJ SCHRÖTER,
KA PORTER and R WEIL III (1979a)

Fifteen years of clinical liver transplantation.
Gastroenterology 77:375

STARZL TE, LJ KOEP, CG HALGRIMSON, J HOOD,
GPJ SCHRÖTER, KA PORTER and R WEIL III (1979b)

The quality of life after liver transplantation.
Transpl Proc 11:252

STARZL TE, LJ KOEP, CG HALGRIMSON, J HOOD, GPJ SCHRÖTER,
KA PORTER and R WEIL III (1979c)

Transpl Proc 11:240

STARZL TE, G KLINTMALM, KA PORTER, S IWATSUKI
and GPJ SCHRÄTER (1981)

Liver transplantation with the use of Cyclosporin A and
prednisone.

New Eng J Med 305:266

TERASAKI PI et al. (1965)

Histocompatibility Testing.
Washington D.C., National Academy of Sciences-Nation
Research Council, pp. 83-96

TERASAKI PI et al. (1978)

Microdroplet Testing for HLA-A, -B, -C and D-Antigens.
Am J Clin Pathol 69:103

TOLEDO-PEREPRE LH, M CHEE, RC LILLEHEI and
RM CONDIE (1979)
Liver preservation by cold storage with hyperosmolar
solutions.
Cryobiol 16:43

TOSI R, N RANIGAKI, D CENTIS, CB FERRARA and
D PRESSMIN (1978)
Immunological dissection of human Ia molecules.
J Exp Med 148:1592

WAGNER H. (1981)
The immunosuppressive effects of Cyclosporin A in vitro
cytotoxic allograft responses.
12th Round table Symposium on applied immunology.
Axams 1981, BRENDDEL W and MESSMER K (Org)

WHITE DGD (1983)
Pathology of Rejection
in "Livertransplantation" edited by RY CALNE
Grune and Stratton, pp. 247 - 277

WHITE DJG, AM PLUMP, G PAWELEC and V RRONNS (1979)
Cyclosporin A: An immunosuppressive agent preferent-
ially active against proliferating T cells.
Transplantation 27.55

WHITE DJG et al. (1982)
Is monitoring the serum level of Cyclosporin A of clinical
value ?
Transpl Proc XV 1:454

WHITE DJG
Cyclosporin A - Clinical, pharmacological and therapeutic
Potential.
A review.
Drugs Research in press

WONIGEIT K, HJ HEDRICH and E GONTER (1979)
Serological and histogenetic analysis of apparently
identical RT1 haplotypes.
Transpl Proc 11:1584

ZIMMERMANN FA, HG DIETZ, WG SIPPELL, G HOLLMANN
und R SCHOLZ (1976)
Temperaturabhängigkeit von Stoffwechselgrößen in der
perfundierten Rattenleber.
Res Exp Med 168.57

ZIMMERMANN FA, GW BUTCHER, HS DAVIES, G BRONS,
N KAMADA and O TUREL (1979a)

Techniques for orthotopic liver transplantation in the rat
and some studies of the immunological responses to
fully allogeneic liver grafts.

Transpl Proc 11:571

ZIMMERMANN FA, RY CALNE, P McMASTER and R WILLIAMS
(1979 b)

Thirty human livers preserved by simple cooling and
transported for orthotopic grafting.

In: Organ preservation II. PEGG DE and IA JACOBSON
(eds) Churchill Livingstone

ZIMMERMANN FA, HS DAVIES, JM GOKEL, R GRANTZOW
and GW BUTCHER (1979c)

Humoral responses and allogeneic graft survival in
orthotopic liver transplantation in the rat.

Excerpta Med Congress 465, Microsurg 398

ZIMMERMANN FA, DJG WHITE, JM GOKEL und RY CALNE
Orthotope Lebertransplantation bei der Ratte.

Verlängerung der Überlebenszeit von Allotransplantaten
in einem starken Abstoßungsmodell.

Langenbecks Arch Chir, Suppl 1979:339 (1979d)

ZIMMERMANN FA, HS DAVIES, P KNOLL, JM GOKEL and
S DORN-KLING (1981)

Fate of orthotopic allogeneic liver grafts performed in
different combinations of inbred strains of rats.

Transplantation

ZIMMERMANN FA et al. (1983)

Kontrolle der Abstoßungsreaktion voll allogener Rattenleber-
transplantate mit Hilfe der Feinnadel-Aspirations-Zytologie.

Langenbecks Arch Chir, Suppl 1983:167

Anhang

Nomenklatur der Transplantationspaarungen

Abhängig vom genetischen Hintergrund des Spender- und Empfängertieres werden die Transplantationspaarungen gleicher Spezies unterschiedlich bezeichnet:

- isogen: Spender und Empfänger besitzen RT1 und non RT1-Identität, d.h. sie sind genetisch vollkommen gleich.
- allogen: Spender und Empfänger sind genetisch gänzlich unterschiedlich bei RT1 und non RT1 - Inkompatibilität.
- congen: Bei gleichem genetischen Hintergrund nur Unterschied im RT1 - Haplotyp; z.B. ist der Stamm PVG RT1^a congen zum PVG-Stamm, d.h. der normalerweise in PVG-Tieren vorhandene MHC-Haplotyp RT1^C lautet beim Stamm PVG RT1^a mit sonst zu PVG genetisch identischem background RT1^a.
- MHC-identisch: Bei einem Spender und Empfänger, die nur RT1-kompatibel, aber non RT1-inkompatibel sind, d.h. es kommen nur "minor" Histokompatibilitätsunterschiede zum Tragen; z.B. bei Transplantation zwischen Tieren vom Stamm AUGUST(RT1^C) und PVG-Tieren (RT1^C).

rekombinant: Eine Region des Histokompatibilitätskomplexes ist von einem Haplotypen eines anderen Stammes besetzt.

Dankvermerk

Herrn Prof. Dr. W. Ch. HECKER danke ich für die Überlassung des Themas und Herrn Priv.-Doz. Dr. F. A. ZIMMERMANN für die verlässliche Führung und Hilfe beim experimentellen und theoretischen Teil der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. J. M. GOKEL vom Pathologischen Institut der Universität München danke ich für die Zusammenarbeit und Beurteilung der Histologie, sowie Herrn Prof. Dr. F. BIDLING-MEIER und seinem Labor für die vielen sorgfältigen enzymatischen Bestimmungen.

Herrn Prof. Dr. C. HAMMER vom Institut für Chirurgische Forschung des Klinikums Großhadern, München, mein Dank für die Einweisung in die Technik der Feinnadel-Aspirationsbiopsie.

Ferner möchte ich meinen Dank an die Damen des Photolabors der Kinderklinik, Frau FEDER und Frau HÜTTEL, sowie an Frau GROTEFENDT vom Photolabor der Chirurgie in Homburg richten.

Bei meinen ersten Schritten im mikrochirurgischen Labor half mir die Assistentin Frau S. DORN, die Freuden und Sorgen der mikrochirurgischen Arbeit teilten mit mir alle Zeit unser gutes Laborteam und Th. SIEGEL und besonderen Dank möchte ich der Assistentin Frau U. VOSENKUHL sagen für die Einführung in Haematologie und Cytologie sowie für ihre stete Hilfe bei der Erstellung der Arbeit. Schließlich gilt mein Dank Frau UTH, die mit geduldiger und routinierter Schreibarbeit zur raschen Fertigstellung beitrug.

Lebenslauf

11. 10. 1956 Geburt in München als drittes von drei Kindern;
Vater: Christian Schmid, Bankbeamter
 († 26. 5. 1968)
- Mutter: Maria Schmid, geb. Zölch
- Sept. 1963 Eintritt in die St. Anna - Volksschule, München
- Sept. 1967 Übertritt in das Luitpold Gymnasium, München
- Mai 1976 dort Abitur im mathematisch-naturwissenschaft-
 lichen Zweig
- Nov. 1976 Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-
 Maximilians Universität München
- Aug. 1978 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
- Aug. 1979 I. Teil der Ärztlichen Prüfung
- Sommer 1981 Famulatur in Singapur
- März 1982 II. Teil der Ärztlichen Prüfung, dann
 Praktisches Jahr mit freiem Fach Anaesthesie
- April 1983 III. Teil der Ärztlichen Prüfung
- Mai 1983 Approbation
- ab Juni 1983 Wehrpflicht als Stabsarzt

